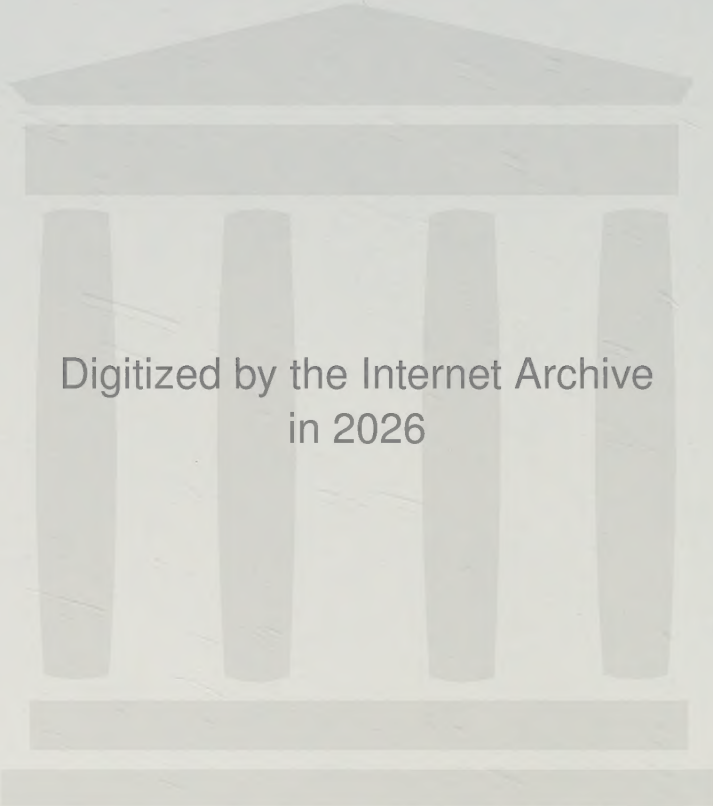


THROMBOSEPROPHYLAXE MIT DEXTRAN IN DER UROLOGIE

Helmut Sperlich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0007

Aus der Urologischen Klinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. E. Schmiedt)

THROMBOSEPROPHYLAXE MIT DEXTRAN IN DER UROLOGIE

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Helmut Sperlich
aus Steingaden

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F.J. Marx

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Mai 1986

1. KENNBLATT

2. DIE VERFAHRENS

3. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

3.1. Einleitung in die physikalische Theorie

3.2. Mechanische Grundlagen

3.3. Elektromagnetische Grundlagen

3.4. Optik

3.5. Thermodynamische Grundlagen

3.6. Thermodynamische Grundlagen der Wärmelehre

3.7. Thermodynamische Grundlagen der Akustik

3.8. Thermodynamische Grundlagen der Optik

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

4.1. Einleitung

4.2. Mechanische Grundlagen der Wärmelehre

4.3. Mechanische Grundlagen der Akustik

4.4. Mechanische Grundlagen der Optik

4.5. Mechanische Grundlagen der Thermodynamik

4.6. Mechanische Grundlagen der Wärmelehre

4.7. Mechanische Grundlagen der Akustik

4.8. Mechanische Grundlagen der Optik

4.9. Mechanische Grundlagen der Thermodynamik

4.10. Mechanische Grundlagen der Wärmelehre

4.11. Mechanische Grundlagen der Akustik

4.12. Mechanische Grundlagen der Optik

4.13. Mechanische Grundlagen der Thermodynamik

4.14. Mechanische Grundlagen der Wärmelehre

4.15. Mechanische Grundlagen der Akustik

4.16. Mechanische Grundlagen der Optik

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	1
2. ZIEL DER STUDIE	4
3. PATIENTEN UND METHODIK	5
3.1. Auswahl- und Ausschlusskriterien	5
3.2. Randomisation	6
3.3. Physikalische Prophylaxe	6
3.4. Medikation	7
3.4.1. Prophylaktisches Therapieregime	7
3.4.2. Studienbedingte Therapierichtlinien	8
3.4.3. Wirkmechanismus des Dextrans	9
3.4.3.1. Pharmakokinetik verschiedener Dextrane	10
3.4.3.1.1. Stoffwechsel	10
3.4.3.1.2. Elimination	10
3.4.3.1.3. Kolloidosmotischer Effekt	10
3.4.3.1.4. Volumeneffekt	11
3.4.3.2. Beeinflussung von Blutviskosität und Rheologie	12
3.4.3.3. Antithrombotischer Effekt	14
3.4.3.3.1. Beeinflussung von Plättchenadhäsivität und Faktor VIII	14
3.4.3.3.2. Einfluß auf die Thrombusstruktur	15
3.4.3.3.4. Dextraninduzierte anaphylaktoide Reaktionen	16
3.5. TVT-Diagnostik mit ¹²⁵ Jod-Fibrinogentest	20
3.5.1. Der Radiofibrinogentest (RFT)	20
3.5.1.1. Grundlagen und Entwicklung des RFT	20
3.5.1.2. Prinzip des RFT	22
3.5.1.3. Genauigkeit des RFT	24
3.5.1.4. Nachteile und Fehlermöglichkeit des RFT	25
3.5.1.5. Anwendbarkeit und Grenzen des RFT	26

3.5.1.6. Vergleich des RFT mit anderen objektiven TVT-Nachweisverfahren	27
3.5.1.7. RFT in Vergleich zur subjektiven klinischen Diagnostik	29
3.5.1.8. Klinische Relevanz des RFT bei thromboembolischen Komplikationen	30
3.5.2. Praktische Durchführung des ¹²⁵ Jod-Fibrinogentests	32
3.5.2.1. Meßgerät und Meßtechnik	34
3.5.2.2. Diagnose der tiefen Venenthrombose (TVT) mit RFT	39
3.6. Nachuntersuchung	42
3.7. Statistische Auswertung	42
4. ERGEBNISSE	43
4.1. Gründe für den Ausschluß von Patienten	43
4.2. Vergleichbarkeit der Gruppen	43
4.3. Blutungskomplikationen	50
4.3.1. Intraoperativer Blutverlust	50
4.3.2. Postoperativer Blutverlust	51
4.3.3. Postoperative Wundheilungsstörungen und Nachblutungen	51
4.3.4. Gesamtblutungskomplikationen	53
4.4. TVT nach urologischen Operationen ohne Pharmakoprophylaxe	54
4.4.1. Thromboseinzidenz	54
4.4.1.1. Zeitpunkt des postoperativen Auftretens	54
4.4.1.2. Lokalisation der TVT	55
4.4.1.3. Ausdehnung der TVT	56
4.4.1.4. Klinische Manifestation der TVT	57
4.4.2. Thrombose-Risikofaktoren	58
4.5. Thromboseinzidenz unter Einfluß der medikamentösen Prophylaxe	61
4.5.1. Thromboseinzidenz	61
4.5.1.1. Zeitpunkt des postoperativen Auftretens	62

4.5.1.2. Lokalisation der TVT	63
4.5.1.3. Ausdehnung der TVT	63
4.5.2. TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Art und Dauer des operativen Eingriffes	65
4.5.3. TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Narkoseverfahren	67
4.6. Synopsis	68
4.7. Inzidenz von Lungenembolien	69
4.8. Nachuntersuchung	70
5. DISKUSSION	74
5.1. Gegenwärtiger Stand der Thromboembolieprophylaxe	74
5.1.1. Orale Antikoagulation	75
5.1.2. Heparin	75
5.1.3. Dextran 70, 60 und 40	77
5.2. Diskussion der Ergebnisse	80
5.2.1. Vergleichende Beurteilung der TVT nach urologischen Operationen	80
5.2.2. Vergleich und Effizienz der Thromboembolieprophylaxe in der Urologie	82
6. ZUSAMMENFASSUNG	86
7. LITERATURVERZEICHNIS	87

1. EINLEITUNG

Die thromboembolischen Komplikationen (TEK) stellen in der Chirurgie ein grundsätzliches Problem dar.

Die Notwendigkeit von Prophylaxemaßnahmen wurde bereits nach der Erstbeschreibung einer postoperativen tiefen Venenthrombose (TVT) durch STRAUCH 1894 (nach 24) erkannt. TVTs wurden dann häufig nur nach tödlich verlaufenden Lungenembolien (LE) entdeckt (24).

Seit systematische Untersuchungen mit objektiven Methoden, wie Phlebographie oder Radiofibrinogentest (RFT) durchgeführt werden, zeigte sich, daß tiefe Venenthrombosen bei hospitalisierten Patienten wesentlich häufiger vorkommen, als bisher allgemein angenommen wurde. Etwa jeder dritte Patient der allgemeinen Chirurgie entwickelt ohne prophylaktische Therapie in der ersten postoperativen Woche eine TVT (18, 24, 47, 71, 175).

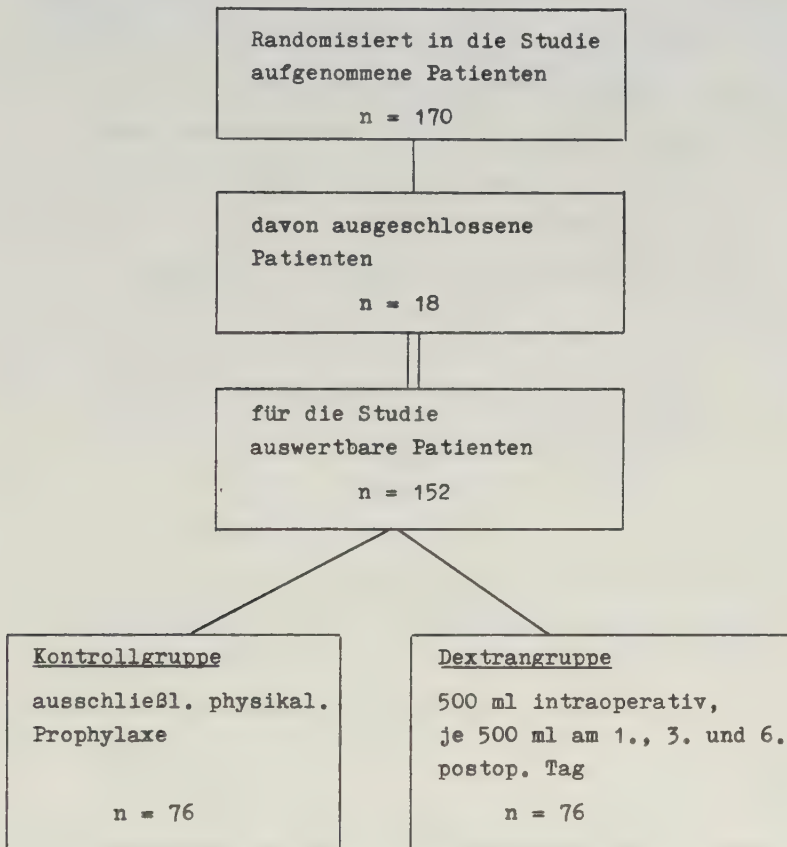
In der orthopädischen Chirurgie, insbesondere bei Totalendoprothesen, wurden TVT-Inzidenzen bis zu 90 % beschrieben (24, 128). Als Hauptkomplikation der TVTs sind Lungenembolien erkannt. Dieses Risiko unterstreicht die Wichtigkeit der Erkennung und Prophylaxe der TVT. Nachdem das ganze Ausmaß der postoperativen TEK deutlich wurde, steht mehr denn je die Suche nach neuen effektiven Prophylaktika, ohne schwerwiegende Nebeneffekte, im Vordergrund.

Während für das Krankengut der allgemeinen Chirurgie gut belegt ist, daß durch medikamentöse Prophylaxe das postoperative Thromboembolierisiko gesenkt werden kann, liegen

in der Urologie noch zu wenige Studien vor. Ein Grund dafür ist, daß in der Urologie Blutungen als postoperative Komplikationen relativ häufig auftreten, und deshalb der Operateur durch Antikoagulantien induzierte Hämorrhagien fürchtet. Urologisch Kranke sind es aber gerade, die wegen der Häufung von Risikofaktoren, z. B. hohes Durchschnittsalter, herabgesetzte Mobilität und hohe Malignominzidenz besonders thrombosegefährdet sind. Zusätzlich liegen über die Effektivität der verschiedenen Thromboseprophylaktika widersprüchliche Ergebnisse vor, bzw. die Kollektive aus dem urologischen Krankengut waren zu klein (47, 107, 109, 140).

Diese Situation veranlaßte, eine prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie zur thromboseprophylaktischen Wirkung von Dextran nach urologischen Operationen durchzuführen. Die eigenen Untersuchungen fanden an der Urologischen Klinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. E. Schmiedt) zwischen August 1976 und Mai 1977 statt. Es waren ursprünglich 170 Kranke aufgenommen worden, von denen 18 wegen Nichterfüllung des Studienprotokolls ausgeschlossen werden mußten, so daß 152 Patienten verblieben. Einer Kontrollgruppe mit ausschließlich konventioneller physikalischer Prophylaxe wurde eine Gruppe mit zusätzlicher Dextran 75 Prophylaxe gegenüber gestellt. Als Dextran wurde Longasteril^R 75 kochsalzhaltig der Firma Fresenius verwendet. Die applizierte Dosis betrug 500 ml Dextran 75 i.v. nach Narkoseeinleitung, dann je 500 ml am ersten, dritten und sechsten postoperativen Tag. (Tab. 1).

Tab. 1 Versuchsplan der Studie



2. ZIEL DER STUDIE

Die Ziele der vorliegenden Arbeit sind die Untersuchungen eines rein urologischen Krankengutes mittels der objektiven Methode des Radiofibrinogentests (RFT) nach:

- der Häufigkeit tiefer Beinvenenthrombosen nach elektiven allgemeinurologischen Operationen ohne medikamentöse Prophylaxe
- möglichen thromboembolischen Risikofaktoren
- der antithrombotischen Wirksamkeit von Dextran 75
- erhöhten, prophylaxebedingten postoperativen Blutungsrisiken

3. PATIENTEN UND METHODIK

3.1. Auswahl- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- a) Elektiver urologischer Eingriff in Allgemein- oder Regionalanästhesie (spinal, peridural) von mindestens 30 Minuten Dauer
- b) Alter des Patienten über 40 Jahre
- c) Krankenhausaufenthalt postoperativ mehr als 7 Tage

Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- a) Kontraindikationen gegen Dextran:
 - bekannte anaphylaktoide Reaktion auf Dextran
 - Vorbehandlung mit hämostasenegativen Pharmaka
 - schwere Blutungstendenz (Quickwert $< 70 \%$, Thrombozyten $< 70\,000/\text{mm}^3$)
 - dekompensierte Herzinsuffizienz, manifeste Niereninsuffizienz, floride Magenulzera, diastolischer Blutdruck $> 120 \text{ mm Hg}$
- b) Kontraindikationen gegen Jod:
 - bekannte Jodallergie
 - Hyperthyreose
- c) Faktoren gegen die Durchführbarkeit des RFT:
 - Notfalloperationen
 - Mastektomie links
 - Eingriffe an Schild- und Nebenschilddrüse und an den unteren Extremitäten bis zu 3 Monaten präoperativ
- d) präoperativer, kontrase sexueller Hormontherapie

3.2. Randomisation

Die Patientenzahl wurde auf 85 pro Gruppe festgelegt. Vor Beginn der Studie wurden je 85 Karten mit den Symbolen K und D (K = Kontrollgruppe, D = Dextrangruppe) in Kuverts verschlossen. Die gut gemischten Kuverts wurden in einem Karton aufbewahrt. Unmittelbar nach der Aufnahme eines Patienten, der die obengenannten Kriterien erfüllte, wurde von einer an der Studie unbeteiligten Person ein Kuvert gezogen und geöffnet. Der Patient war somit einer der zwei Gruppen zugeteilt.

Wurde die Operation eines zugeteilten Patienten verlegt, so behielt der Patient seine Gruppenzugehörigkeit. Wenn ein ausgeloster Patient nicht operiert wurde, galt die Loskarte als verworfen.

Aus diesen und anderen noch auszuführenden Gründen verringerte sich die Anzahl der randomisierten Patienten (siehe Tab. 1).

3.3. Physikalische Prophylaxe

Bei allen Patienten wurden postoperativ die üblichen physikalischen Thromboseprophylaxemaßnahmen durchgeführt. Dazu gehört die Thromboseprophylaxe mit elastischen Stützstrümpfen, Elevation der Beine und Frühmobilisation abhängig vom Typ der durchgeführten Operation und der Anästhesie, krankengymnastische Atem-, Kreislauf- und Bewegungstherapie.

Den Patienten der Kontrollgruppe wurde ausschließlich die physikalische Prophylaxe zuteil.

3.4. Medikation

Mit allen beteiligten Schwestern, Pflegern und Ärzten wurde die Studie besprochen und vor ihrem Beginn an alle ein Merkblatt über den Ablauf der Untersuchung ausgegeben. Darin war das Hauptaugenmerk auf das korrekte Einhalten der studienbedingten Medikation gerichtet. Um die praktische Durchführung der Studie zu erleichtern, wurde als visuelles Signal ein farbiger, gut sichtbarer Plastikaufkleber (grün = Kontrollgruppe, gelb = Dextrangruppe) an die Fieberkurve und an das Bett eines jeden Patienten angebracht.

3.4.1. Prophylaktisches Therapieregime

Dextrangruppe:

500 ml Dextran 75 nach Narkoseeinleitung,
dann je 500 ml am 1., 3. und 6. postop. Tag

Kontrollgruppe:

ausschließlich physikalische Prophylaxe

3.4.2. Studienbedingte Therapierichtlinien

Infusionen und Medikamente, die mit der in der Studie festgelegten Thromboseprophylaxe kollidieren könnten, wurden für die gesamte Zeit der Studie untersagt.

a) Nicht zugelassene Infusionen waren:

Zusätzliches Dextran 75, andere Dextrane wie Rheomakrodex, Makrodex, Deltaplasmat, Onkovertin, Schiwadex; Gelatinepräparate wie Gelifundol oder Neo-Plasmagel; sowie Stärkepräparate wie z.B. HÄS oder Plasmasteril.

Es wurde empfohlen, nur Elektrolytlösungen, sowie zum Volumenersatz Humanalbumin, Plasma-Protein-Lösungen und Vollblut bzw. Erythrozytenkonzentrate zu infundieren.

b) Nicht zugelassene Medikamente waren:

Cumarinderivate, Acetylsalicylsäure, Butazolidin, Dihydroergotamin, Fibrinolyseinhibitoren, Bencyclan, Dipyramidol, Indometacin, Promethacin, Warfarin, Protamin, sowie die großflächige Anwendung von heparinhaltigen Salben.

In der Zusammenarbeit achteten die Anästhesisten und zuständigen Stationsärzte auf die Einhaltung der Therapierichtlinien. Kam es versehentlich oder unumgänglichlicherweise zu einer Medikamentenkollision, mußte der Patient aus der Studie genommen werden. Die Überwachung des Patienten mit dem Radiofibrinogentest ging aber weiter.

3.4.3. Wirkmechanismus des Dextrans

Dextrane sind Polysaccharide, die durch Enzymwirkung von *Bact. Leuconostoc mesenteroides* aus Saccharose unter Abspaltung von Fruktose entstehen (44). Rohdextran mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen fällt in Zucker- raffinerien als Nebenprodukt an. Das Polysaccharid Dextran wurde 1943-44 in Schweden von INGELMANN in zuckerhaltigen Rübenprodukte entdeckt. GRÖMWALL und INGELMANN (43) erkannten als erste die Möglichkeit, Dextran als Plasmaersatzstoff zu verwenden. Durch partielle Säurehydrolyse und Fraktionierung erhielten sie ein Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht ($= \bar{M}_w$) von etwa 75000, das sie im Jahr 1947 unter dem Namen Macrodex^R in die Klinik einführten (75). In der Folgezeit wurden unterschiedliche Dextrane entwickelt. Heute werden in skandinavischen Ländern und den USA hauptsächlich Dextrane mit $\bar{M}_w$ von 40000 (Dextran 40) und $\bar{M}_w$ von 70000 (Dextran 70), in der BRD Dextran 40, 60 und 75 verwendet. Das in dieser Studie benützte Dextran 75 (Longasteril^R 75) hat ein mittleres Molekulargewicht von 75000. Die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften einer Dextranlösung hängen ab von dem mittleren Molekulargewicht, der Molekulargewichtsverteilung, der Konzentration und der Molekularstruktur. Zur Molekularstruktur ist zu sagen, daß die Dextranmoleküle sowohl in Kettenlänge als auch in Verzweigungsgrad variieren und infolgedessen die physikalisch-chemischen Eigenschaften weitgehend verändert sein können.

Zur Zeit wird zur Gewinnung meist der Leuconostoc-Stamm NRRL B 512 F benutzt, bei dem die Dextranmoleküle über 90 % in α -1,6-Glycosid-Bindungen vorliegen (8,97), d.h. in einem klinisch günstigeren, geringeren Verzweigungsgrad der Molekularstruktur (46,64).

Heute ist bekannt, daß Dextrane eine Anzahl pharmakologischer Wirkungen zeigen.

3.4.3.1. Pharmakokinetik verschiedener Dextrane

3.4.3.1.1. Stoffwechsel

Dextranmoleküle, die die glomeruläre Membran nicht passieren können werden hauptsächlich in der Leber, in Milz und Nieren abgebaut. Mit einer Geschwindigkeit von ca. 70 mg/kg Körpergewicht pro 24 Stunden werden sie vollständig zu CO_2 und H_2O umgesetzt.

3.4.3.1.2. Elimination

Der Großteil einer parenteral zugeführter Dextranmenge wird renal eliminiert, da die Nierenschwelle bei einem M_w von 50000 liegt (10). Die im Mittel kleineren Dextran 40-Moleküle werden schneller renal ausgeschieden. Die Elimination von Dextran auf nicht renalem Wege beträgt im Durchschnitt täglich etwa 5 g.

3.4.3.1.3. Kolloidosmotischer Effekt

Nach STARLING's klassischen Untersuchungen ist bekannt, daß sich der kolloidosmotische Druck und der hydrostatische

Druck durch die Kapillarmembran hindurch im Gleichgewicht befinden. Wird z.B. Dextran intravenös infundiert, so wird dieses Gleichgewicht gestört, und Wasser wird durch die Kapillarmembran filtrierte, bis sich erneut ein Gleichgewicht einstellt.

Für den kolloidosmotischen Effekt nun ist die Dextranskonzentration der Lösung entscheidend. Die hyperonkotische 10 %-ige Dextran 40 Lösung bewirkt bei intravenöser Infusion initial eine stärkere Resorption von Wasser aus dem extravasalen Raum mit daraus resultierender Gewebsdehydratation als die gering hyperonkotische 6 %-ige Dextran 60/70 Lösung.

3.4.3.1.4. Volumeneffekt

Der Volumeneffekt einer Dextranlösung ist von Konzentration und Molekulargewicht abhängig (46, 66). Jedes Gramm Dextran bindet intravasal 20 bis 25 ml Wasser, wobei die Wasserbindungskapazität relativ unabhängig von der Dextranskonzentration der Lösung ist (44, 64, 176). Ein bis zwei Stunden nach der Infusion von 500 ml 10 %-igem Dextran 40, oder 500 ml 6 %-igem Dextran 60/70 befinden sich bei beiden Lösungen 25 bis 30 g Dextran intravasal, was eine Erhöhung des Plasmavolumens um 500 bis 600 ml entspricht. Die Dauer dieser plasmaexpandierender Wirkung ist von der Molekülgröße abhängig. So beträgt die Halbwertszeit der Volumenwirkung für Dextran 60/70 6 Stunden und für Dextran 40 90 Minuten (10, 64, 89, 130).

3.4.3.2. Beeinflussung von Blutviskosität und Rheologie

Durch die Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel wird eine Verdünnungsanämie erzeugt, deren Schweregrad und Dauer von dem Volumen und den spezifischen Eigenschaften des infundierten Kolloids abhängen. Aufgrund der resultierenden Senkung der Blutviskosität hat die Hämodilution mit Dextran einen Anstieg von Herzminutenvolumen und nutritiver Durchblutung zur Folge. Gleichzeitig ist für Dextran 60 nachgewiesen, daß weder die O_2 -Affinität des Hämoglobins, noch die O_2 -Gesamtkapazität des Blutes beeinträchtigt werden (114, 116, 117). MEGMER et al (117) haben tierexperimentell gezeigt, daß es bei Hämodilution mit Dextran 60 bis zu einem Hämatokritwert von 20 % zu keiner Gewebshypoxie kommt, da der Anstieg der Durchblutung die Verminderung der O_2 -Kapazität in diesem Bereich voll kompensieren kann. Der adäquate Anstieg der Kapillardurchblutung setzt jedoch unbedingt die Normovolämie und die kardiorespiratorische Kompensationsfähigkeit voraus (114, 117).

Nach JANSEN (76) und LEWIS et al (102) bewirkt die Infusion von Dextran eine homogenere Durchblutung der unteren Extremitäten. Als Ursache wird angeführt, daß bei Kontrollpatienten die Mehrzahl der kleinen Venen über dem Gesamtquerschnitt der Extremitäten nicht perfundiert werden, diese Einschränkung des venösen Rückstroms aber durch die Infusion von Dextran verhindert werden kann (76, 102). Die Verringerung der Fibrinogenkonzentration kann mit dem Verdünnungseffekt der Dextraninfusion erklärt werden (31,

44, 103, 130). Auch die Konzentrationen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Faktor I, II, V, IX, X) sinken proportional oder nur gering mehr als aufgrund der Hämodilution erwartet werden kann. Eine Ausnahme besteht für die Faktor VIII-Aktivität, die nach der Infusion von Dextran stärker reduziert ist, als die Aktivität der anderen Gerinnungsfaktoren (20, 31, 130, 176). Dextran verursacht aber, vorausgesetzt, daß eine Dosis von 1 bis 1,5 g/kg Körpergewicht nicht überschritten wird, keine klinisch relevante Veränderung der Hämostase (31, 44, 130). Bei Dextran handelt es sich deshalb im Gegensatz z.B. zu Heparin um kein Antikoagulans (8, 63).

3.4.3.3. Antithrombotischer Effekt

3.4.3.3.1. Beeinflussung von Plättchenadhäsivität und Faktor VIII

Mehrere Autoren (4, 26, 31, 182) haben gezeigt, daß die Plättchenadhäsivität durch die Infusion von Dextran signifikant gesenkt wird. Der maximale Effekt dieser Dextranwirkung wird 3 bis 4 Stunden nach Infusionsende erreicht und hält für etwa sieben Stunden an. Zwischen dem Blutspiegel von Dextran und der Senkung der Plättchenadhäsivität konnte in diesen Studien keine Korrelation beobachtet werden. Dieser Effekt von Dextran konnte nur in vivo festgestellt werden (4).

Nach Infusion von Dextran ist, wie bereits erwähnt, eine stärkere Reduzierung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII nachgewiesen. Die Plättchenfunktion ist unter anderem von der normalen Konzentration und Funktion des Faktor VIII abhängig. Faktor VIII ist ein komplexes Makromolekül mit unterschiedlichen Eigenschaften, die isoliert gemessen werden können. Faktor VIII erscheint als Gerinnungsfaktor, als Antigen oder als Ristocetin-Kofaktor, der die Plättchen in Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin aggregiert. Dieser Ristocetin-Kofaktor, auch von Willebrand-Faktor genannt, ist für die normale Plättchenfunktion notwendig (4, 5, 18, 49). ÅBERG et al (1 bis 5) haben nachgewiesen, daß Dextran vorübergehend die Faktor VIII-Antigenaktivität und den von Willebrand-Faktor senkt, nicht aber seine Gerinnungsaktivität. Dieser Effekt erreicht vier Stunden

nach der Infusion von 500 ml Dextran sein Maximum und ist nach 24 Stunden vollkommen aufgehoben. Die Verminderung der Plättchenadhäsivität nach Infusion von Dextran wird als Folge einer reversiblen Änderung der Struktur und Funktion des Faktor VIII erklärt. Zusätzlich zeigen ÅBERG et al (1), daß die Variation der Infusionszeit von 500 ml Dextran zwischen 15 Minuten und 2 Stunden den spezifischen antithrombotischen Effekt von Dextran nicht beeinflusst.

3.4.3.3.2. Einfluß auf die Thrombusstruktur

Durch in vitro Studien konnten MUZAFFAR et al (123) zeigen, daß Dextran nicht nur die Fibrinmonomerpolymerisation beschleunigt, sondern auch die Fibrinstruktur verändert. Die unter Einwirkung von Dextran entstandenen Fibringerinnsel sind wesentlich weitmaschiger und können daher leichter lysiert werden (15, 118, 171, 180). DAHL et al (34) konnten des weiteren zeigen, daß die Elastizität und Zugfestigkeit solcher Fibrinfasern verringert ist.

3.4.3.4. Dextraninduzierte anaphylaktoide Reaktionen

Als Nachteil einer Thromboseembolieprophylaxe mit Dextran muß das seltene Auftreten einer anaphylaktoiden Nebenwirkung erwähnt werden (41, 103, 105).

Die klinische Symptomatik erstreckt sich von leichten Hautreaktionen, wie Urticaria oder Flush (Schweregrad I) über meßbare nicht lebensbedrohliche kardiovaskuläre, gastrointestinale und respiratorische Störungen, wie z.B. Tachykardie, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen oder Dyspnoe (Schweregrad II) bis zum Schock bzw. lebensbedrohlichen Spasmus der glatten Muskulatur (Schweregrad III) und zum Herz- und/oder Atemstillstand (Schweregrad IV).

RING und MEBMER (144) konnten in einer prospektiven Studie zeigen, daß alle verfügbaren kolloidalen Volumenersatzmittel anaphylaktoide Reaktionen auslösen können, die verglichen mit anderen Medikamenten selten auftreten, aber tödlich verlaufen können. Ebenso konnte die Ansicht, daß bei Infusionen von Gelatine-, Stärke- oder Proteinlösungen keine ernststen Nebenwirkungen auftreten, nicht bestätigt werden. Die Inzidenz der durch Kolloide ausgelösten anaphylaktoiden Reaktionen hat in den letzten Jahren nicht zugenommen (14). Die Inkompatibilitätsreaktionen von Dextran beliefen sich dabei im Jahre 1975 auf 0,003 %. Ob Dextran 60/75 häufiger anaphylaktoide Reaktionen verursacht als Dextran 40 kann nicht eindeutig beantwortet werden, da viele Patienten während ihrer Krankenhausaufenthalte fortlaufend Dextran 40 Infusionen erhalten. In der Studie von

RING und MEBMER waren anaphylaktoide Nebenwirkungen nach Dextran 60/75 Infusionen signifikant häufiger, als nach Dextran 40 Infusionen (143, 144).

Die klassische allergische Reaktion über Antikörper der Gruppe IgE ist bei dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktionen extrem selten (142). Jedoch zeigen HEDIN, RICHTER und RING (59, 60), daß zirkulierende dextranreaktive Antikörper hauptsächlich der Klasse IgG und IgM bei bis zu 70 % gesunder Personen vorkommen. Die überwiegende Mehrheit von Probanden mit hohem dextranreaktivem Antikörpertiter zeigten nach der Infusion von Dextran keine anaphylaktoide Reaktion. Andererseits konnten HEDIN et al (60) aber auch feststellen, daß Patienten, die lebensbedrohliche Reaktionen zeigten, vor der Infusion von Dextran signifikant erhöhte dextranreaktive Antikörpertiter aufweisen. Unabhängig von der klassischen Komplementaktivierung durch Antikörper der Klassen IgG und IgM könnte Dextran ähnlich wie die Endotoxine das Komplementsystem im sogenannten Nebenschluß direkt aktivieren (142, 143). Möglicherweise könnten Enzymdefekte, z.B. eine erniedrigte Konzentration des im Serum vorhandenen Anaphylaktoxininaktivators die Komplementaktivierung verstärken und so zu einer anaphylaktoiden Reaktion beitragen. Zur Manifestation der anaphylaktoiden Reaktionen wird angenommen, daß sie bei der Dextraninfusion durch Freisetzung von vasoaktiven Substanzen entsteht, wobei leichte Reaktionen direkt und schwere Reaktionen durch spezifische Immunkomplexe in Verbindung mit noch unbekannten Faktoren hervorgerufen werden.

In jüngster Zeit konnte das Risiko der dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktionen (DIAR) durch prophylaktische Applikation von Haptendextran (Promit^R) deutlich herabgesetzt werden (98, 99). Die Wirkung der monovalenten Haptendextranmoleküle beruht auf der Blockierung der präformierten zirkulierenden dextranreaktiven Antikörpern, ohne große Immunkomplexe zu bilden, welche die anaphylaktischen Reaktionen hervorrufen (98). Als effektive Prophylaxe erwies sich die i.v. Injektion von 20 ml der 15 %igen Lösung von monovalentem Haptendextran zwei Minuten vor Infusionsbeginn (98, 99). Eine erneute Injektion wird erforderlich, wenn zwischen der ersten und einer erneuten Infusion mehr als 48 Stunden vergangen sind.

Bei der Therapie von dennoch auftretenden anaphylaktoiden Reaktionen erscheint die Gabe von Antihistaminika nur bei Schweregrad I sinnvoll. Bei lebensbedrohlichen Zwischenfällen (Grad III bis IV) hat sich bewährt, nach sofortigem Stop der Dextraninfusion und Wechsel des Infusionsets hohe Dosen von Kortikosteroiden (0,1 bis 2 g Prednisolon) intravenös bei gleichzeitiger Volumenzufuhr mit anderen Volumenersatzmitteln zu geben, wenn nötig zusätzliche Sauerstoffzufuhr und Adrenalinotropf (0,1 - 0,5 ml Adrenalin 1:1000). Trotz Haptenprophylaxe sollte die Erstinfusion von Dextran bevorzugt nach der Einleitung der Narkose erfolgen, da für wache Patienten das Risiko deutlich höher ist als für anästhesierte Patienten. Dann ist die sorgfältige Beobachtung des Patienten weiterhin unerlässlich, weil die heftigsten Reaktionen nach Applikation ganz geringer Dextranmengen

auftreten können (68, 143). Nur bei sofortigem Erkennen des Zwischenfalls und gezielter Therapie können bleibende Schäden verhindert werden (143, 144, 145).

3.5. TVT-Diagnostik mit ^{125}Jod -Fibrinogentest (RFT)

3.5.1. Der Radiofibrinogentest (RFT)

3.5.1.1. Grundlagen und Entwicklung des RFT

In der Blutgerinnungskaskade katalysiert aktiviertes Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, das in den Thrombus eingebaut wird.

1956 zeigte McFARLANE (112), daß sich mit Jodisotopen markierte Proteine im Stoffwechsel ebenso verhalten, wie nicht markierte Proteine. Zusätzlich stellte er fest, daß mit radioaktivem Jod markiertes Fibrinogen genauso wie das endogen gebildete Fibrinogen unter Einfluß von Thrombin in Fibrin umgewandelt wird und sich als Radiofibrin am Aufbau eines Thrombus beteiligt.

HOBBS und DAVIS beschrieben erstmals 1960 (67), daß sich bei mit ^{131}Jod -Fibrinogen injizierten Versuchstieren experimentell erzeugte Thromben mit der Szintillationskamera nachweisen lassen.

Über die ersten klinischen Ergebnisse berichteten PALKO et al (135) 1964, daß sie mit ^{131}Jod -Fibrinogen in den tiefen Venen von 75 Patienten Thromben feststellten, ohne sie jedoch phlebographisch zu verifizieren.

ATKINS und HAWKINS (11, 12) konnten 1965 in Tierversuchen und in einer Studie an 28 Patienten zeigen, daß sich ^{125}Jod zum Nachweis von TVT wesentlich besser eignet als ^{131}Jod . ^{125}Jod emittiert γ -Strahlen im Energiebereich von 35 KeV,

^{131}Jod dagegen von 360 KeV, was eine geringere Strahlenbelastung der Patienten bedeutet. Zusätzlich können bei ^{125}Jod weniger bleiabgeschirmte Meßsonden und damit tragbare Geräte anstelle der zur Messung der von ^{131}Jod notwendigen stationären Szintillationskamera benützt werden (80, 121, 134).

Bei einmaliger intravenöser Injektion von ^{125}Jod -Fibrinogen liegt die Strahlenbelastung für den Gesamtkörper bei 17 mrem (112, 156, 161), die genetisch wirksame Dosis bei 50 mrem (21, 80). Als kritisches Organ ist die Schilddrüse zu sehen, die trotz Blockade eine Aktivität von 7 rad aufnimmt (21). Die physikalische Halbwertszeit von ^{125}Jod beträgt 60 Tage, gegenüber einer Halbwertszeit des ^{131}Jod , die bei 8 Tagen liegt. Für die biologische Verfügbarkeit ist jedoch nicht die physikalische Halbwertszeit des ^{125}Jod , sondern die Halbwertszeit des markierten Fibrinogens der limitierende Faktor. Mehrere Autoren (7, 28, 57, 170) konnten zeigen, daß sich homologes ^{125}Jod -Fibrinogen in vivo wie autologes Fibrinogen verhält, dessen biologische Halbwertszeit bei 4 Tagen liegt (40, 58, 112).

Nach JEYASINGH et al (78) ist die Halbwertszeit homologen Radiofibrinogens bei Patienten mit TVT in der postoperativen Phase verkürzt. Ebenso wird die Radiofibrinogenhalbwertszeit von vielen anderen Faktoren beeinflusst, wie z.B. von Malignomen, der Operationsdauer oder von postoperativen Infektionen.

Auftreten und Verlauf einer TVT können aber bei einmaliger Injektion von 100 μCi des ^{125}Jod -Fibrinogens über einen

Zeitraum von 8 bis 10 Tagen verfolgt werden.

3.5.1.2. Prinzip des RFT

^{125}Jod -Fibrin sammelt sich in sich bildenden venösen Thromben an. Das ^{125}Jod -Fibrin hat eine längere biologische Halbwertszeit, als das freie Jodisotop oder das an Fibrinogen oder an seine Metaboliten gebundene. Dies bewirkt eine höhere Aktivität in Thromben, besonders in sich frisch bildenden Thromben, als in der Umgebung.

Nach Injektion verteilt sich das ^{125}Jod -Fibrinogen zu 30 % auf den Extravasal- und zu 70 % auf den Intravasalraum.

Unter Normalbedingungen beträgt die Abbaugeschwindigkeit des ^{125}Jod -Fibrinogens 15 bis 20 % pro 24 Stunden für den extravasalen Anteil und 25 bis 30 % pro 24 Stunden für den intravasalen Anteil. In der postoperativen Zeit erhöht sich die Abbaugeschwindigkeit des Fibrinogens um das 3 - 4 fache, die Synthese des Fibrinogens in der Leber ist bis zum 10 fachen erhöht. Die meßbare Radioaktivität an der Beinoberfläche wird hervorgerufen durch freies ^{125}Jod oder an Fibrinogen, Fibrin bzw. fibrinolytische Abbauprodukten gebundenes Radiojod. Als Hintergrundaktivität wird die Aktivität über einen nicht thrombosierten Bereich definiert, welche sich aus der intravaskulären und extravaskulären, das lymphatische System eingeschlossen, zusammensetzt. Die Oberflächenradioaktivität über einen Thrombus wird hervorgerufen durch die Aktivität im intravasalen Raum, im extravasalen Raum, einschließlich des lymphatischen Systems,

des Thrombus und des phlebitischen und periphlebitischen Bereichs. Dazu ist zu bemerken, daß als Ergebnis des Thrombus der Intravasalraum abnehmen (der Thrombus läßt weniger Raum für das zirkulierende Blut) oder zunehmen kann (der Thrombus bewirkt eine Stase mit vaskulärer Dilatation) oder der Extravasalraum nimmt zu (Thrombus und Phlebitis verursachen Ödem und Dilatation der lymphatischen Gefäße). Die durch einen Thrombus hervorgerufene Erhöhung der Oberflächenaktivität hängt ab von:

- a) der Größe des Thrombus
- b) der Tiefe, in welcher sich der Thrombus befindet
- c) der Hintergrundsaktivität.

Die physiologisch höhere Oberflächenaktivität im Bereich der Leiste, der Kniekehle und der Region um den Innenknöchel sind durch den größeren Gefäßquerschnitt oder die dicht unter der Haut liegenden Gefäßen bedingt.

Der RFT kann zur Diagnose von bereits etablierten und sich noch neu zu bildenden tiefen Beinvenenthrombosen durchgeführt werden.

Die Radiofibrinapplikation zur Diagnose bereits etablierter Venenthrombosen bedeutet, daß nach Auftreten der TVT, so z.B. bei klinischem Verdacht, ¹²⁵Jod-Fibrinogen intravenös injiziert wird (34, 38, 39, 80, 130).

Dabei wird von der Annahme ausgegangen, daß durch Umbauvorgänge oder appositionelles Wachstum in schon vorhandenen Thromben, zusätzlich markiertes Fibrinogen eingelagert wird. Zur Diagnose bereits etablierter TVT erscheint der RFT dennoch wenig geeignet, da der Einbau von Radiojodfibrinogen

nicht immer ausreichend sein dürfte und allein die Phlebographie exakte Aussagen über Lokalisation und Ausdehnung der TVT liefert, was für die Therapie von entscheidender Bedeutung ist (42, 113, 167).

Weit gebräuchlicher ist die Applikation von ^{125}Jod markiertem Fibrinogen vor Auftreten der TVT. Die wichtigsten Anwendungsbereiche des prospektiven RFT sind die Erforschung der Thromboseinzidenz in der operativen Medizin bei größeren Patientenkollektiven, sowie die Objektivierung der Wirksamkeit antithrombotischer Medikamente in kontrollierten Studien.

3.5.1.3. Genauigkeit des RFT

Zahlreiche Autoren (Übersicht bei JUNG et al (80)) bestätigen durch gleichzeitige Phlebographie die hohe Treffsicherheit des RFT. Bei über 90 % der Patienten wurden bei den mit RFT und Phlebographie diagnostizierten TVT übereinstimmende Ergebnisse festgestellt (42, 124, 177). Nach BUTTERMANN (24) liegt die Sensitivität des RFT bei 0,96 und die Spezifität bei 0,85.

O'BRIEN und KAKKAR (132) vermuten, daß im Wadenbereich schon radioaktive Fibrinmengen von 100 mg mit dem RFT festgestellt werden. Diese kleinsten Thrombosen können röntgenologisch wahrscheinlich nicht dargestellt werden; dadurch ergibt das Phlebogramm einen falsch negativen Befund (42, 83).

3.5.1.4. Nachteile und Fehlermöglichkeiten des RFT

Die in Relation zum ^{131}Jod weichere Strahlung des $^{125}\text{Jodes}$ ist bei einer Gewebstiefe von 3 cm nur noch zu 23 % an der Oberfläche nachweisbar (80, 121). Zusätzlich führt die renale Elimination des freien $^{125}\text{Jodes}$ zur erhöhten Radioaktivität im Bereich der Harnblase, Das ist der Grund, weshalb Thrombosen mit ^{125}Jod -Fibrinogen nur in den Extremitäten, nicht aber im Beckenbereich zu diagnostizieren sind (80, 83, 122).

Variköse oberflächliche Venen können einen Thrombus vortäuschen. Die konsequente Hochlagerung der Beine beim Meßvorgang zur Entleerung der oberflächlichen Venen und die exakte Festlegung der Meßpunkte kann diese Fehlermöglichkeit reduzieren. Genau zu achten ist weiterhin auf starke Ödeme, Hämatome, lokale Traumen, Operationswunden oder Entzündungen, die eine lokale Erhöhung der Radioaktivität verursachen können (80, 173).

Als Nachteile sind zu sehen, daß mit dem RFT Größe und Ausdehnung des Thrombus nur annähernd bestimmbar sind, die Morphologie des Thrombus nicht beurteilbar ist, der Verlauf eines thrombotischen Prozesses nicht exakt kontrolliert werden kann. Ebenso sind die Strahlenbelastung, die Kontaminationsmöglichkeit und das Risiko der Serumhepatitis bei Injektion des Radiofibrinogens nicht zu vernachlässigen. Trotz der großen Zahl der bisher durchgeführten RFT ist bisher in der Literatur aber noch keine Serumhepatitis beschrieben worden (24, 42, 45).

Falsch negative Resultate im RFT können dann entstehen, wenn ein bereits etablierter Thrombus kein Radiofibrinogen mehr einlagert (88, 138, 153, 173). Ein positiver RFT bei negativem Phlebogramm kann ein Hinweis für einen zu kleinen Thrombus oder für eine erfolgte Embolisierung sein (88).

3.5.1.5. Anwendbarkeit des RFT und seine Grenzen

KAKKAR (86) hält den RFT zur Überwachung aller Frischoperierten geeignet. GRUBER (45) und andere Autoren (39, 42, 122, 169) sind dagegen der Meinung, daß sich der prospektive RFT nur für die klinische Forschung eignet, da der tägliche Zeitaufwand pro Patient etwa eine halbe Stunde beträgt und zuzüglich die Mitarbeit eines Facharztes für Nuklearmedizin unerläßlich ist. Ebenso sollten die täglichen Messungen wegen der Fehlermöglichkeiten (z.B. Ödem, Hämatom, falscher Meßpunkt, Lagerung etc.) nicht von medizinisch unausgebildeten Personal ausgeführt werden. Der Radiofibrinogen-test ist aber, wie bereits erwähnt, besonders zum Studium tiefer Beinvenenthrombosen oder zur Prüfung antithrombotisch wirksamer Medikamente geeignet. Der RFT ist ein einfacher, zuverlässiger und relativ preiswerter Test zur Untersuchung großer Patientenkollektive. Nach einmaliger Injektion von 100 μ Ci Radiofibrinogen kann er während 7 bis 10 Tagen beliebig oft wiederholt werden. Dazu erlaubt das tragbare Szintillationsmeter den Test am Bett, was bei Frischoperierten und Schwerkranken von Bedeutung ist.

Zuletzt ermöglicht die direkte Ablesbarkeit des Ergebnisses eine sofortige Diagnose der TVT.

3.5.1.6. Vergleich des RFT mit anderen objektiven TVT-Nachweisverfahren

Die exakteste Methode ist sicher die Phlebographie. Mit Hilfe der Phlebographie kann die Lage, Größe, Ausdehnung und das Alter eines Thrombus exakt beurteilt werden. Auch darauf, ob der Thrombus fest adhaerent oder lose fixiert ist, kann rückgeschlossen werden. Die Phlebographie wird deshalb zur Prüfung der Zuverlässigkeit und Genauigkeit von neuen Nachweismethoden verwendet (39, 45, 66, 70, 96, 124, 132). Um eine Phlebographie durchzuführen, sind eine gut eingerichtete Röntgenabteilung und gut geschultes Personal nötig. Die Kontrastmittelinjektion wird von den Patienten oft unangenehm empfunden und bietet das Risiko einer anaphylaktoiden Reaktion. Hinzu kommt, daß die Strahlenbelastung immer wesentlich höher als beim RFT liegt (80). Als Suchtest zur Feststellung von sich bildenden Thromben eignet sich die Phlebographie nicht, da das Verfahren zu aufwendig ist und wiederholte Untersuchungen dem Patienten nicht zumutbar sind.

Die Ultraschall-Doppler-Technik bringt im Vergleich zur Phlebographie in 84 - 100 % gleich gute Aussage bei vollständigem Verschuß der Vene (42). Diese Methode ist für die TVT-Frühd Diagnose zu unspezifisch, da aufgrund des Meß-

prinzips nur bei totalem Verschuß einer Vene sichere Aussagen gemacht werden können (77, 129, 166). Auch bei gut ausgebildetem Kollateralkreislauf können komplette Verschlüsse nur schlecht nachgewiesen werden (92).

Bei der Isotopenphlebographie wird ein Isotop (meist ^{99m}Tc) injiziert und der Abfluß über die Beinvenen mit einer Szintillationskamera verfolgt. Die verwendeten radioaktiven Substanzen haben eine kurze Halbwertszeit und werden rasch eliminiert, sodaß die Strahlenbelastung gering ist. Die besten Resultate sind bei möglichst vollständigem Verschuß einer Vene zu erwarten, dies auch im Beckenbereich, in dem der RFT nicht zur Anwendung kommen kann. Für den Frühnachweis einer TVT im Unterschenkel und distalem Drittel des Oberschenkels ist sie dem RFT unterlegen.

Eine weitere Methode ist die Thermographie. Durch die Darstellung erhöhter Hauttemperatur oder verzögerter Abkühlung können Thrombosen mit Hilfe einer Infrarotkamera in den Extremitäten nachgewiesen werden. Mehrere Autoren berichten über sehr gute Korrelation der Thermographie mit der Phlebographie (27, 62, 87). Die diagnostische Treffsicherheit soll bei erfahrenen Untersuchern etwa 90 % betragen (19). Die Methode ist vielversprechend aber noch nicht ausreichend getestet. Als Nachteil ist der hohe apparative Aufwand zu sehen.

3.5.1.7. RFT in Vergleich zur subjektiven klinischen Diagnostik

Bei Schmerzen, Schwellung und Druckempfindlichkeit unterhalb des Knies kann bei jedem zweiten Patienten der Verdacht auf TVT nicht bestätigt werden, d. h. diese Patienten haben im Phlebogramm keine venöse Rückflußbehinderung in der unteren Extremität (9, 13, 30, 45, 49, 53, 81, 93, 165, 177).

Zudem sind die klassischen klinischen Zeichen der TVT häufig nur Spätsymptome der manifesten, potentiell gefährlichen TVT. Nach COON et al (30) wird die einer Lungenembolie vorausgehende Phlebothrombose nur bei etwa 10 % der Patienten klinisch diagnostiziert. Die vielfältigen klinischen Zeichen und Tests wie HOMANN'sches Zeichen (69), PAYRS'sches Zeichen (136), RAMIREZ-Zeichen (139), sog. PRATT'sche Warnvenen (137), LOWENBERG-Test (104), MOSES-Zeichen (120) sind, wie Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigen, nicht aussagekräftig (13, 30, 46, 53). So waren in einer Studie von RICHARDS et al (141), in welcher sie klinische Untersuchungen nach HOMANN, LOWENBERG, MOSES, RAMIREZ, PEABODY und PRATT mit Phlebographie und Plethysmographie verglichen, keiner der klinischen Tests positiv, obwohl phlebographisch bei mehr als 40 % der Patienten Beinvenenthrombosen dargestellt wurden.

Keine der klinischen Untersuchungsmethoden bedeutet vor allem in der Frühdiagnose der TVT einen Fortschritt, was auch nicht zu erwarten war.

3.5.1.8. Klinische Relevanz des RFT bei thromboembolischen Komplikationen

Nach autoptischen Untersuchungen von BENEKE und PAULINI (18) findet man bei Erwachsenen in 84,6 % isoliert oder multipel Thrombosen in den tiefen Bein- und Beckenvenen 4,6 % entstammen dem Abflußgebiet der oberen Hohlvene und 10,8 % wurden in der V. portae festgestellt. Über ähnliche Sektionsergebnisse berichten auch andere Autoren (79, 110, 183). KAKKAR (86) und andere Autoren (37, 101, 113, 124, 127, 172) haben mit dem RFT und durch phlebographische Untersuchungen gezeigt, daß die TVT gewöhnlich in kleinen Venen der Wadenmuskulatur beginnt und von dort in die großen tiefen Wadenvenen, die V. tibialis posterior und die Peronealvenen fortschreitet. Etwa 30 % dieser Wadenvenenthrombosen erreichen durch appositionelles Wachstum die poplitealen, femoralen oder iliakalen Venen (37, 127, 172). Die isolierte Ileo-femoralvenenthrombose ist nach RUCKLEY et al (149) sehr selten.

BROWSE et al (23) zeigten in einer Studie, daß bei 85 % der Patienten mit Perfusionsausfällen im Lungenszintigramm im Sinne einer LE, mit dem RFT tatsächlich eine TVT diagnostiziert worden war. Umgekehrt war nur bei einem von 29 Patienten mit negativem RFT das Lungenszintigramm positiv. Die Überzufällige Häufung von Lungenembolien bei Patienten mit positivem RFT wurde von WARLOW und OGSTON (181) und HIRSCH et al (66) zusammengestellt.

Daß ein positiver RFT in jedem Fall als Warnsignal für

eine Lungenembolie beachtet werden muß, haben andere Studien gezeigt (18, 23, 24, 85, 119, 121).

Schon Thrombosen in der Wade oder in den Tibialvenen (56, 108) können Ursprung einer LE sein, jedoch scheint die tödliche LE häufiger von den proximalen Venen auszugehen (37, 45, 85). Nach diesen Studien ist bekannt, daß die postoperative LE bei Patienten mit positivem RFT überzufällig auftritt, wohingegen das Embolierisiko bei Patienten mit negativem RFT sehr gering ist.

3.5.2. Praktische Durchführung des ^{125}Jod -Fibrinogentests

Zur Thrombosediagnose diente bei jedem in die Studie aufgenommenen Patienten die objektive Methode des RPT. Seine praktische Durchführung erfolgte prinzipiell wie bei JUNG (80) und KAKKAR (86) beschrieben.

Zunächst wurde die Schilddrüse mit Na-Perchlorat blockiert um ihre Belastung durch die Jodisotopen zu reduzieren. Na-Perchlorat verhindert die Jodaufnahme in die Schilddrüse durch kompetitive Hemmung. Am Abend vor der Operation erhielt jeder Patient 60 gtt = 1200 mg Na-Perchlorat (Irenat^R) mit etwas Wasser oder Saft verdünnt peroral. Die gleiche Dosis wurde an jedem Abend gegen 20⁰⁰ bis mindestens zum 10. postoperativen Tag oder bis zu dem Zeitpunkt verabreicht, an dem die präkordial gemessene Radioaktivität zu vernachlässigen war.

Das homologe ^{125}Jod -Humanfibrinogen bezogen wir über die Nuklearmedizinische Abteilung der Radiologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. J. Lissner). Die enge Zusammenarbeit erstreckte sich zusätzlich auf Probleme der Lagerung, des Transportes und der Applikation des radioaktiven Materials. Hersteller des Präparates ist das Radiochemical Centre Amersham, England. Jede Ampulle enthält 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefriergetrockneter Form, mit einer spezifischen Aktivität von ca. 100 μCi . Die Auflösung des Präparates in 1,1 ml aqua dest. pro injectione ergibt eine zur Injektion geeignete isotone Lösung mit 0,75 % Na-Citrat, 0,65 % Natriumchlorid und

22 mg Humanalbumin. Nach Angaben des Herstellers wurde das Fibrinogen aus einem bekannten hepatitisfreien Spenderpool gewonnen.

Die biologische Halbwertszeit des homologen ^{125}Jod -Humanfibrinogens beträgt ca. 4 Tage, die physikalische Halbwertszeit 60 Tage. Wie bereits erwähnt, entsteht bei einmaliger Injektion von 100 μCi für den Gesamtkörper eine Strahlenbelastung von 17 mrem.

Das ^{125}Jod -Fibrinogen wurde unmittelbar nach Beendigung der Operation vom Anästhesisten streng intravenös injiziert. Um einer radioaktiven Kontamination des Operationstraktes aus dem Weg zu gehen, wurde im Gegensatz zu KAKKAR (83) und JUNG et al (80) der Tracer nicht präoperativ appliziert.

Tab. 2 Schema der Durchführung des RFT

-
1. Schilddrüsenblockade mit Na-Perchlorat (Irenat^R) ab 1. präop. Tag
 2. ^{125}Jod -Fibrinogen-Injektion (100 μCi) innerhalb von 30 Minuten postoperativ
 3. Tägliche Messung der Jodaktivität über den unteren Extremitäten an 12 Meßpunkten vom Op.-Tag bis zum 7. postop. Tag
 4. Meßgerät: "Isotope localisation monitor 235" (D. A. Pitman Ltd., England)
-

3.5.2.1. Meßgerät und Meßtechnik

Als Meßgerät verwandten wir den 235 Isotope Localisation Monitor, D. A. Pitman Ltd., Weybridge, Surrey, England. Es handelt sich dabei um ein tragbares, batteriegespeistes Szintillationsratemeter mit einem beweglichen Kollimator, der das Natriumjodkristall abschirmt. Beim Isotop ^{125}Jod zählt das Gerät je nach Einstellung der Empfindlichkeit 0 - 300 Counts pro Sekunde (80, 134). Eine zusätzliche Prozentskala ermöglicht das direkte Ablesen der relativen Aktivität zu einem vorgegebenen Ausgangswert.

Vor der Injektion des Radiofibrinogens wird am Patienten eine Leermessung durchgeführt, um möglicherweise bereits inkorporiertes radioaktives Material festzustellen. Gleichzeitig wird dem Patienten der Meßvorgang erklärt und gezeigt.

Die erste Messung kann frühestens 6 Stunden nach Injektion vorgenommen werden, da zuvor die Verteilung des Radiofibrinogens im Kreislauf zu ungleichmäßig ist (33, 181).

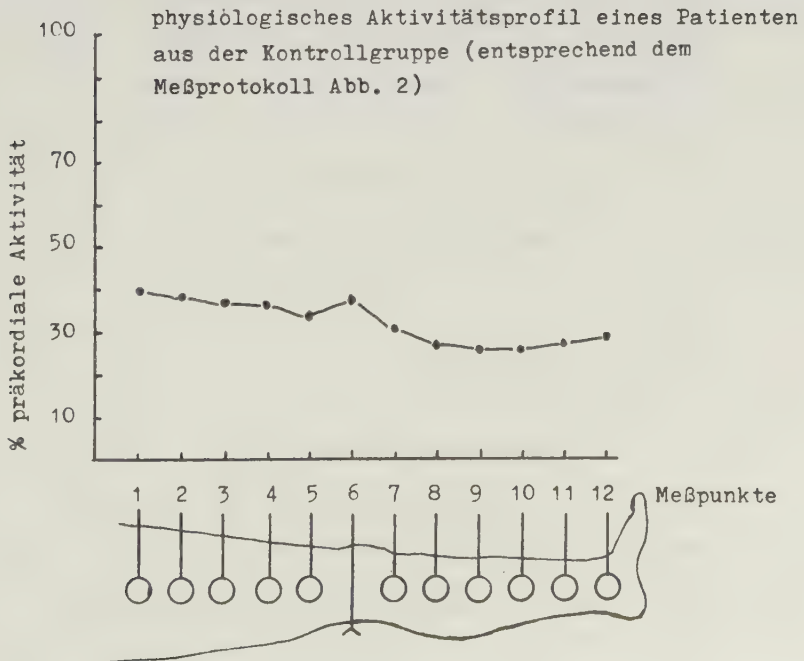
Zur Messung legt sich der Patient im Bett flach auf den Rücken, wobei das Fußende des Bettes ca. 15° hochgestellt wird. Dadurch werden die Beinvenen etwas entleert, was besonders bei Varicosis eine bessere Beurteilung der Meßwerte erlaubt (80).

Der Kollimator wird nach erfolgter Einstellung des Gerätes zuerst über der Schilddrüse aufgesetzt und die absolute Aktivität über der Schilddrüse erfaßt. Danach wird die Stelle der höchsten präkordialen Aktivität (4. ICR

parasternal links) markiert und der Uptake in Counts pro Sekunde ermittelt. Der Isotopenlokalisationsmonitor wird nun auf die Prozentskala umgeschaltet und die lokale Jodaktivität über dem Herzen auf 100 % abgeglichen. Die lokalen Aktivitäten über den Beinen können so prozentual zur Präkordialaktivität bestimmt werden.

Zur Messung wird nun jedes Bein in 12 Meßbereiche eingeteilt (Abb. 1): Punkte 1 bis 5 zwischen dem medialen Epicondylus femoris und der Leiste, Punkt 6 über der Kniekehle, Punkte 7 bis 11 entlang der medialen Schienbeinkante und Punkt 12 in der medialen Knöchelgrube.

Abb. 1 Lage der Meßpunkte am Bein



Der konstante Abstand zwischen den Meßpunkten konnte bei den meisten Patienten mit der Meßsonde, die jeweils nur um eine Sondenbreite versetzt zu werden brauchte, eingehalten werden. War dieses Vorgehen nicht möglich, wurden die Meßstellen an den Beinen markiert. Am Ende einer jeden Messung wird nochmals die prozentuale Präkordialaktivität überprüft. Zu berücksichtigen ist, daß ein Minimum von 1000 Impulsen pro Minute pro Meßstelle erforderlich ist, damit der statistische Fehler nicht größer als 5 % des Nettomeßwertes wird.

Für jeden Patient wird ein RFT Meßprotokoll angelegt, in das die Meßdaten eingetragen werden. Das Meßprotokoll des RFT hat folgendes Aussehen:

1. Nummer des Patienten. Die Patienten werden konsekutiv, wie in die Studie aufgenommen, durchnummeriert, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit.
2. Name und Geschlecht des Patienten.
3. Dose of Fibrinogen: Aktivität des ^{125}Jod -fibrinogens am Tag der Injektion.
4. Batch No.: Chargennummer.
5. Datum der Injektion.
6. Datum der jeweiligen Messung.
7. Monitor Scale: Meßbereich der für die jeweilige Messung eingestellt war (300, 100, 30 counts p. s.)
8. Heart Count: Absolute Aktivität über dem Herzen (4. ICR li).

9. Die über 8 Tage prozentual zur präkordialen gemessene Aktivität über den 12 Punkten beider Beine.

10. Absolute Aktivität über beiden Schilddrüsenlappen.

Als Beispiel wird das Meßprotokoll eines Patienten mit physiologischem Aktivitätsprofil ohne Anhalt für eine TVT wiedergegeben (siehe Abb. 2).

SCINTILLATION SCANNING FINDINGS

C.T. Ref. No.: N HB 1

Patient (label) No.: 1168 D. M. ♀Dose of Fibrinogen: 137.8 μCi Batch No.: 298Date of Injection: 10.2.77

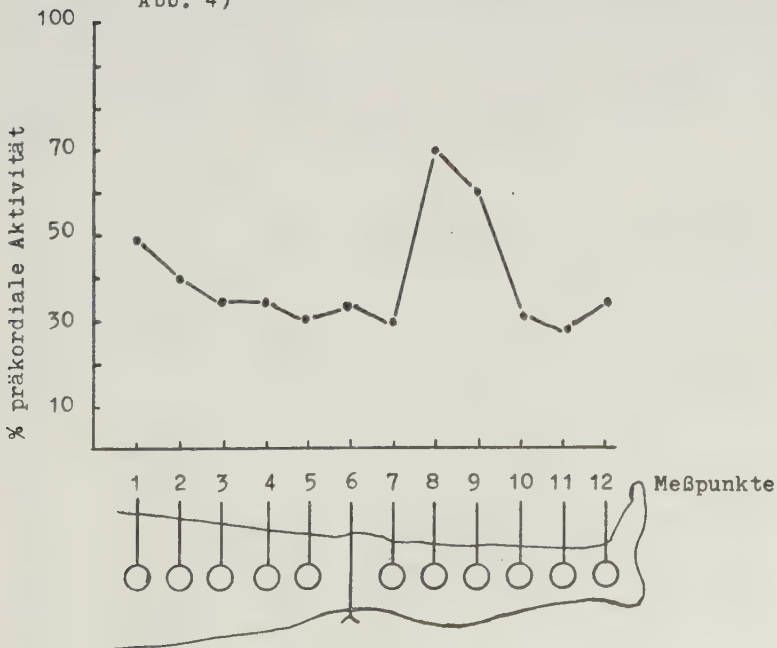
Kontrollgruppe

Days:			th	th	th	th	th	th	th	th
Date:			10.2.	11.2.	12.2.	13.2.	14.2.	15.2.	16.2.	17.2.
Monitor Scale:			300	300	100	100	100	100	100	100
Heart Count:			300	210	140	105	88	68	50	48
Leg Points:										
LEFT	1		35	34	36	34	32	30	46	38
	2		32	30	34	34	30	24	37	36
	3		32	26	32	32	26	25	32	36
	4		30	26	32	31	26	22	30	32
	5		29	24	30	30	24	26	33	30
	Knee 6		23	26	38	34	32	33	34	34
	7		22	24	30	32	24	27	40	36
	8		20	24	26	32	24	24	34	34
	9		19	24	24	30	22	24	30	34
	10		16	24	24	24	24	30	32	30
	11		18	22	26	25	24	26	33	26
	12		19	26	27	31	31	32	35	34
RIGHT	1		32	34	36	34	30	26	35	34
	2		30	30	34	33	27	23	32	32
	3		26	26	30	32	26	24	26	30
	4		24	24	26	30	24	28	27	26
	5		25	24	24	26	23	26	30	24
	Knee 6		28	28	30	33	33	28	35	32
	7		25	20	22	24	22	19	26	24
	8		23	19	20	24	22	20	27	24
	9		20	17	22	22	20	22	26	26
	10		22	16	20	21	23	30	30	24
	11		21	20	21	20	22	24	32	25
	12		24	24	24	26	29	29	35	30

3.5.2.2. Diagnose der tiefen Venenthrombose (TVT) mit dem RPT

Ist die lokale ^{125}Jod aktivität über einer oder mehreren Meßstellen um mehr als 20 % der Präkordialaktivität gegenüber den benachbarten Punkten erhöht, so gilt dies als positiver Befund im Sinne einer sich entwickelnden TVT. Wird dieser Befund am nächsten Tag bestätigt, so ist die Diagnose der TVT gestellt, sofern nach klinischer Untersuchung andere Ursachen wie Ödeme, Hämatome oder oberflächlichen Thrombophlebitiden für den erhöhten Meßwert auszuschließen sind (Abb. 3).

Abb. 3 Erhöhte Aktivität über Punkt 8 und 9 am linken Bein eines Patienten aus der Kontrollgruppe am 4. Tag postoperativ (entsprechend dem Meßprotokoll Abb. 4)



Nach Diagnosestellung wurden die Patienten auf klinische Thrombosesymptomatik hin untersucht.

Eine diagnostizierte TVT wurde dem Studienleiter und dem zuständigen Stationsarzt mitgeteilt, die für die weitere Therapie verantwortlich waren.

Als weiteres Beispiel wird das Meßprotokoll eines Patienten aus der Kontrollgruppe mit nachgewiesener TVT abgebildet (Abb. 4).

SCINTILLATION SCANNING FINDINGS

C.T.Ref. No.: N HB 1

Patient (label) No.: 1149 R.J.

Dose of Fibrinogen: 112,6 mg

Batch No.: 241

Date of Injection: 18.11.76

Kontrollgruppe

Days:												
Date:			18.11.	19.11.	20.11.	21.11.	22.11.	23.11.	24.11.	25.11.		
Monitor Scale:			300	300	100	100	100	100	100	100		
Heart Count:			240	190	150	120	105	85	60	40		
Log Points:												
LEFT	1		43	60	61	52	48	46	49	49		
	2		40	43	49	50	40	42	41	39		
	3		28	32	44	50	34	41	37	36		
	4		27	26	37	39	36	38	32	32		
	5		20	22	30	32	28	30	29	29		
Knee	6		23	42	43	39	32	32	31	30		
	7		21	30	28	29	29	28	30	28		
	8	TVT	22	39	55	57	76	85	90	100		
	9		21	35	37	48	61	85	92	95		
	10		22	32	26	32	32	30	33	40		
	11		20	35	32	27	30	28	29	28		
	12		22	35	35	32	28	29	27	27		
RIGHT	1		38	37	62	52	54	54	52	50		
	2		36	32	49	39	42	47	42	41		
	3		34	32	44	38	40	40	38	40		
	4		32	28	40	32	36	36	35	38		
	5		30	26	32	30	32	32	40	40		
	6		34	35	35	35	32	32	34	45		
	7		20	23	28	30	30	31	29	28		
	8		28	24	29	29	24	30	30	28		
	9		19	26	28	27	24	30	26	27		
	10		18	24	24	22	25	28	26	24		
	11		17	23	24	25	22	26	24	26		
	12		23	35	32	34	30	37	34	35		

3.6. Nachuntersuchung

Zwei Monate nach Abschluß der klinischen Untersuchungen wurde an alle Patienten ein Fragebogen verschickt. Die Patienten, die in dem Fragebogen Beschwerden oder Symptome angeben, die auf Thrombophlebitis, eine Phlebothrombose, postthrombotisches Syndrom oder Lungenembolie hinweisen, und alle Patienten mit positivem RFT, wurden zu einer Kontrolluntersuchung einbestellt.

Bei dieser Untersuchung wurde anamnestisch auf Wadenschmerzen, Krämpfe, Schwellneigung und Parästhesien geachtet und das Augenmerk auf neu entstandene variköse Venen, Ödeme, Induration, Pigmentation und die klassischen klinischen Thrombosezeichen gerichtet. Den Patienten mit TVT nach RFT und den Patienten mit berechtigtem Verdacht auf thromboembolische Komplikationen wurde zur Sicherung der Diagnose eine Phlebographie vorgeschlagen.

3.7. Statistische Auswertung

Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwerts wurden für die erfaßten Daten berechnet. Die statistische Prüfung der Ergebnisse erfolgte mittels Student-Test. Für den Vergleich zweier relativer Häufigkeiten wurde der χ^2 -Test angewendet, für Fallzahlen mit $n < 30$ die Yates'sche Korrektur.

4. ERGEBNISSE

4.1. Gründe für den Ausschluß von Patienten

In die Studie wurden ursprünglich je 85 Patienten in die Kontroll- und Dextrangruppe aufgenommen. Pro Gruppe mußten aus folgenden Gründen je 9 Patienten aus der Studie genommen werden: in der Kontrollgruppe 3 wegen abgesetzter Operation, einer wegen Mißachtung des Therapieschemas, einer wegen paravenöser Injektion des Radiofibrinogens, 2 wegen unmittelbar postoperativer Verlegung und 2 Patienten wegen Ablehnung durch den Anästhesisten; in der Dextrangruppe 2 wegen abgesetzter Operation, 2 wegen Mißachtung des Therapieschemas, einer wegen Knochenscan innerhalb der Untersuchungszeit, einer wegen Verlegung unmittelbar postoperativ und 3 Patienten wegen Ablehnung durch den Anästhesisten. Somit blieben je 76 Patienten in beiden Gruppen, zusammen also 152 auswertbare Patienten.

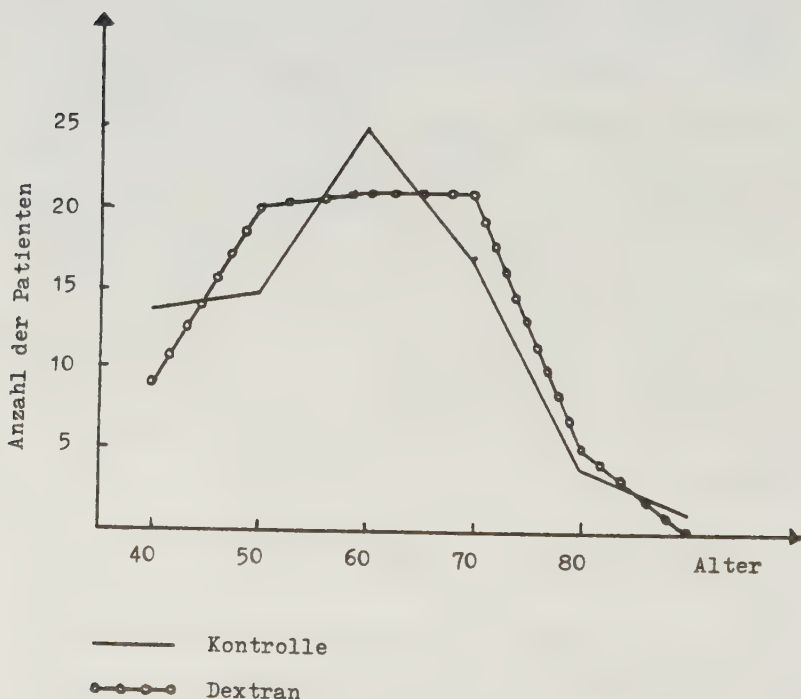
4.2. Vergleichbarkeit der Gruppen

Zunächst wurden die erfassten Daten der Patienten beider Gruppen ohne Berücksichtigung der TVT-Inzidenz gegenübergestellt und auf statistisch signifikante Unterschiede hin geprüft.

In der Dextrangruppe war der jüngste Patient 40 Jahre, der älteste 88 Jahre alt. Das mittlere Alter in der Kontrollgruppe lag bei 63,0 Jahren, in der Dextrangruppe bei 61,9

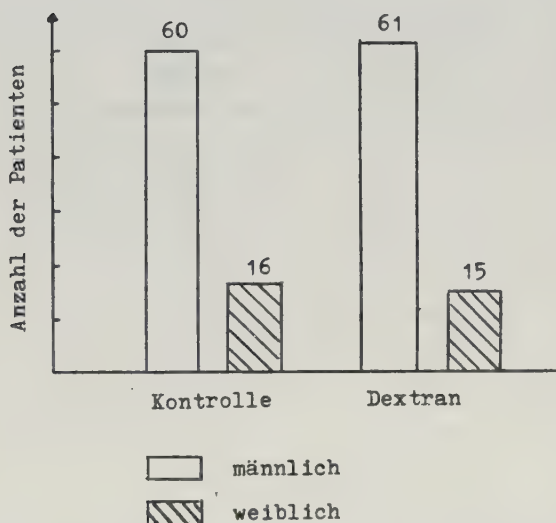
Jahren. Abb. 5 zeigt die graphische Altersverteilung beider Gruppen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

Abb. 5 Altersverteilung in der Kontroll- und Dextransgruppe



Auch bei der Geschlechtsverteilung ergab sich keine statistisch relevante Differenz (siehe Abb. 6). Ebenso zeigte sich für die anamnestischen Daten, die ein eventuell erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen (TEK) darstellen,

Abb. 6 Geschlechtsverteilung in der Kontroll- und Dextrangruppe



wie Varikosis (leicht, mittel, schwer, ein- oder beidseitig), Ulcus cruris, Thrombophlebitis, Phlebothrombose, Herzinfarkt, Lungenembolie, Neigung zu Beinödemen, daß sie gleichmäßig verteilt sind. Das heißt, daß der Vergleich der beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied ausfällt.

Auch die weiteren anamnestischen Faktoren, so operative Eingriffe 3 Monate präoperativ, differenziert nach benigner oder maligner Grunderkrankung, Diabetes mellitus, Bakteriurie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Übergewicht nach Broca, waren auf die Gruppen ohne signifikante Unterschiede verteilt.

Als weiteres Beispiel für die ausgeglichene Verteilung werden die Blutgruppen und Rhesusfaktoren angeführt (siehe Tab. 3).

Tab. 3 Verteilung der Blutgruppen und Rhesusfaktoren in beiden Gruppen

Blutgruppe Rhesusfaktor	Kontrolle n=76	Dextran n=76
A+	20	23
B+	8	6
O+	34	33
AB+	2	2
A-	7	4
B-	1	2
O-	2	6
AB-	2	0

Der statistische Vergleich erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

Die Verteilung der präoperativen Quickwerte und der präoperativen Hämatokritwerte steht im Einklang mit den vorausgegangenen ausgeglichenen Verteilungen.

In der folgenden Tabelle 4 sind die vor der Operation gestellten Diagnosen für die Patienten der beiden Gruppen aufgegliedert. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht.

Tab. 4 Verteilung der präoperativen Diagnosen in beiden Gruppen

Diagnosen	Kontrolle n = 76	Dextran n = 76
Prostatacarzinom	7	10
Blasentumor	10	9
Nierencarzinom	7	9
Prostataadenom	24	30
Nierenbeckenstein	14	7
Harnleiterstein	4	1
Sonstige	10	10

Bei der Anästhesieart wurde zwischen lokaler, welche die Spinal- und Periduralanästhesie umfaßt und Allgemeinanästhesie, wie Intubationsnarkose und Narkose mit Maske, differenziert (Abb. 7). Die Operationsverfahren wurden nach "offene" und transurethrale Eingriffe aufgeteilt (Abb. 8). Die beiden Verteilungen sind im statistischen Vergleich ebenfalls ohne signifikante Unterschiede.

Zusammenfassend sind die präoperativen bzw. anamnestischen Daten und die vom Prophylaktikum unabhängigen Faktoren (z.B. Operationsart) in ihrer Verteilung in beiden Gruppen statistisch vergleichbar.

Abb. 7 Verteilung der Anästhesieart in beiden Gruppen

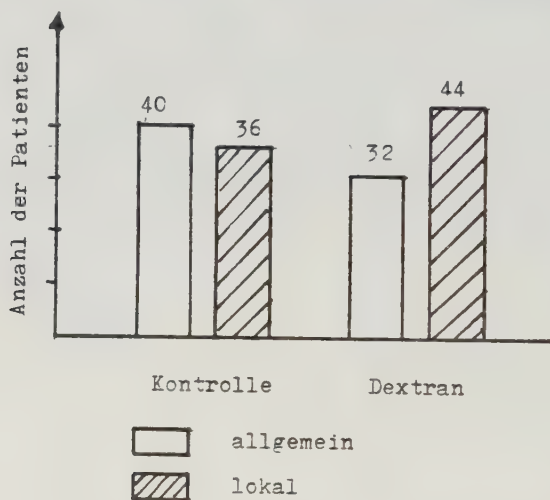
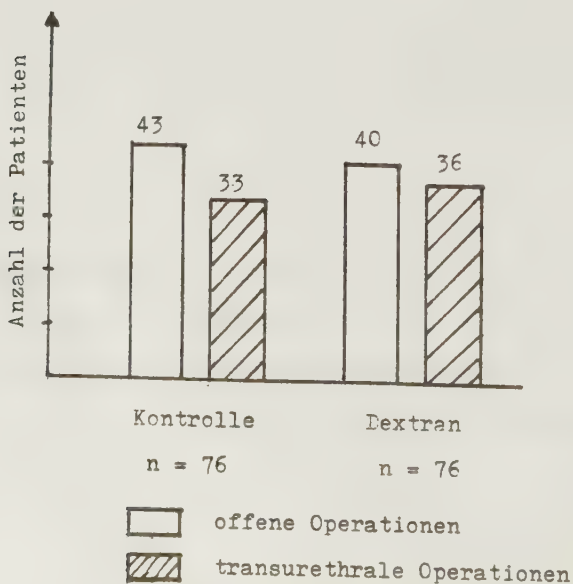


Abb. 8 Verteilung des Operationsverfahrens in beiden Gruppen



Der folgende Vergleich der intra- und postoperativen Daten ist im Gegensatz zu den präoperativen unter dem Einfluß der Thromboembolieprophylaxe zu sehen. Dies gilt mit Einschränkung für die intraoperativen Faktoren; statistisch signifikante Gruppenunterschiede bei den postoperativen Daten aber wären auf den Effekt des Dextrans zurückzuführen.

Wichtig ist die Verteilung der Patienten nach der Operationsdauer (Tab. 5).

Tab. 5 Verteilung der Patienten nach Operationsdauer in beiden Gruppen

		Kontrolle n=76	Dextran n=76
Operations- dauer (Min.)	30- 60	13	10
	61-120	29	33
	121-200	25	21
	201-300	6	10
	> 300	3	2

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Bei den ebenfalls in der Studie ausgewerteten intraoperativen Bluttransfusionen, intraoperativen Humanalbumininfusionen und den intraoperativen Besonderheiten zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten.

4.3. Blutungskomplikationen

4.3.1. Intraoperativer Blutverlust

Der intraoperative Blutverlust ist für den Chirurgen in Anbetracht des Prophylaktikums von großem Interesse. Der Blutverlust wurde bei "offenen" Eingriffen über den Saugergehalt und die geschätzte Blutmenge in Tupfern und Tüchern bestimmt, bei TUR aus der Hb-Konzentration der Spülflüssigkeit berechnet. Die statistische Verteilung in den beiden Gruppen war nicht signifikant unterschiedlich.

Tab. 6 Vergleich der intraoperativen Blutverluste in beiden Gruppen

		Kontrolle n = 76	Dextran n = 76
Intra- operativer Blutverlust (ml)	0- 250	20	18
	251- 500	24	19
	501- 750	9	11
	751-1000	7	9
	1001-1500	9	11
	1501-2000	2	3
	> 2000	4	5

4.3.2. Postoperativer Blutverlust

Die postoperativ erhobenen Daten umfaßten den maximalen Hb-Abfall bis zum 4. postoperativen Tag, wobei der präoperative Hb-Wert der Ausgangswert war, die Dauer der Makrohämaturie, die blutungsbedingte Liegezeit des Dauerkatheters und die postoperativen Bluttransfusionen (Tab. 7).

Während sich bei Hb-Abfall und postop. Bluttransfusionen kein signifikanter Unterschied herausstellte, ergab sich bei der Verteilung der Patienten mit Makrohämaturie zwischen der Kontroll- und der Dextrangruppe ein schwach signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$. Dies bedeutet, daß die Makrohämaturie durch das Dextran hervorgerufen sein könnte. Gleiches gilt für die blutungsbedingte Liegezeit des Dauerkatheters, die ebenfalls eine schwach signifikante Differenz zeigte ($p < 0,025$).

4.3.3. Postoperative Wundheilungsstörungen und Nachblutungen

Die postoperativ eingetretenen Komplikationen, wie Wundheilungsstörungen und operative Revision wegen Hämatom wurden, da die Fallzahlen zu gering waren, nicht statistisch ausgewertet. In der Prophylaxegruppe wurden 2 Wundhämatome beobachtet.

Tab. 7 Vergleich des maximalen Hb-Abfalls bis zum 4. postop. Tag, der Dauer der Makrohämaturie, der blutungsbedingten Liegezeit des Dauerkatheters und der postop. Bluttransfusionen in beiden Gruppen

	Kontrolle n=76	Dextran n=76	Signifikanz
-2,0 g%	22	20	
Hb-Abfall 2,1-3,9 g%	38	31	keine
>4,0 g%	16	25	
Dauer der Makrohämaturie	39	32	
(Tage postop.)	21	32	p < 0,05
	4	0	
Blutungsbedingte Liegezeit des Dauerkatheters	40	26	
(Tage postop.)	24	38	p < 0,025
Bluttransfusionen	52	50	
postop. (x 500 ml)	18	14	keine
	6	12	

4.3.4. Blutungskomplikationen insgesamt

Die perioperativen Blutungskomplikationen wurden durch mehrere Parameter bestimmt, wozu der gemessene Blutverlust, die Dauer der postop. Makrohämaturie, die blutungsbedingte postop. Katheterliegenzeit, der maximale postop. Hb-Abfall, die Anzahl der postop. Bluttransfusionen, das Wiedereinlegen des Dauerkatheters wegen Nachblutung und die operative Revision wegen Nachblutung gehören. Die Dextrangruppe wies einen Trend zu vermehrten Blutungskomplikationen auf (Tab. 8), wobei der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant war ($p < 0,2$).

Tab. 8 Vergleich der Blutungskomplikationen in beiden Gruppen

	Kontrolle	Dextran
Blutungskomplikation (n)	14	23
Blutungskomplikation (%)	18,4	30,2

4.4. TVT nach urologischen Operationen ohne Pharmakoprophylaxe

4.4.1. Thromboseinzidenz

Das erste Ziel der Studie bestand in der Feststellung der postoperativen TVT-Inzidenz ohne medikamentöse Prophylaxe. Die Häufigkeit der mit RFT diagnostizierten TVT lag bei 28,9 % (Tab. 9).

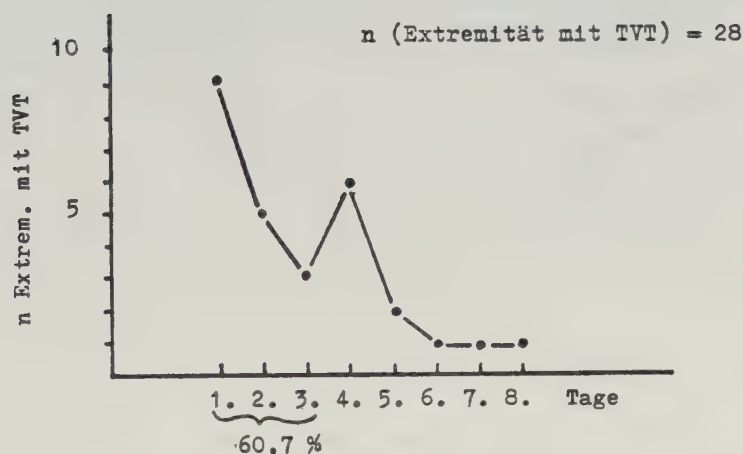
Tab. 9 Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) bei 76 Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe

	Kontrolle
TVT/n	22/76
TVT (%)	28,9

4.4.1.1. Zeitpunkt des postoperativen Auftretens

Die tiefen Venenthrombosen wurden auf die zeitliche Manifestation hin untersucht. Dabei zeigte sich, daß in den ersten 3 Tagen 60,7 % der Thrombosen diagnostiziert wurden (Abb. 9). Wegen der geringen Anzahl ist eine statistische Beurteilung nicht sinnvoll.

Abb. 9 Zeitliche Manifestation der tiefen Venenthrombose
(Zeitpunkt der sicheren Diagnosestellung mit RFT)



4.4.1.2. Lokalisation der TVT

Bei der primären Lokalisation der TVT war eindeutig der Unterschenkel bevorzugt. 92,8 % der TVT fanden sich im Meßpunktebereich 7 - 12 der unteren Extremität mit einem deutlichen Gipfel über dem Meßpunkt 8 (Wadenmitte). In der Poplitealregion wurde primär keine TVT nachgewiesen, 18 % der TVT dehnten sich jedoch sekundär in die Kniekehle aus. Primäre Oberschenkelthrombosen wurden zweimal (7,1 %) festgestellt. Tabelle 10 zeigt die Seitenlokalisation der TVT. Es fand sich erwartungsgemäß ein geringes Übergewicht der linken Extremität. Eine statistische Beurteilung erscheint jedoch wegen der geringen Anzahl nicht sinnvoll.

Tab. 10 Seitenlokalisation der TVT in der Kontrollgruppe

	Kontrollgruppe	
	n TVT	%
linkes Bein	9	40,9
rechtes Bein	7	31,8
beidseits	6	27,2
Pat. mit TVT	22	100
Extrem. mit TVT	28	

4.4.1.3. Ausdehnung der TVT

Die primäre Ausdehnung der TVT wurde an der Anzahl der Meßpunkte mit Aktivitätsanstieg bestimmt (Tab. 11). Bei 53,5 % der Thrombosen handelte es sich um sogenannte "Minithrombosen", deren Ausdehnung sich auf einen Meßpunkt beschränkte. Nur 14,3 % der TVT erstreckten sich über 3 oder mehr Meßpunkte. Eine sekundäre Ausdehnung ("Thrombuswachstum") nach proximal erfolgte in 5 von 28 Fällen (siehe auch Lokalisation).

Tab. 11 Ausdehnung der TVT
(n = Extremitäten mit positivem RPT)

Aktivitätsanstieg	Kontrollgruppe	
	n TVT	%
über 1 Meßpunkt	15	53,5
über 2 Meßpunkten	9	32,2
über 3 Meßpunkten	3	10,7
über > 3 Meßpunketen	1	3,6

4.4.1.4. Klinische Manifestation der TVT

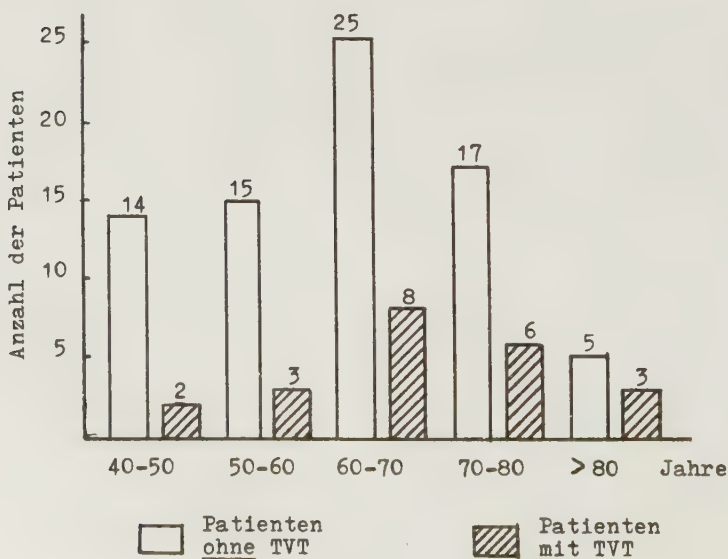
Von den 22 Patienten mit RFT nachgewiesenen TVT zeigten 4 (18 %) klinische Symptomatik. Die Korrelation zwischen klinischer Manifestation und RFT nachgewiesenen TVT war somit relativ gering.

4.4.2. Thrombose-Risikofaktoren

Betrachtet man nun die Thromboseinzidenz der Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe in Abhängigkeit von Merkmalen, wie z.B. Geschlecht, Operationsdauer etc., so kommt man zwangsläufig zur Frage der Thromboserisikofaktoren.

Aus der Korrelation zwischen der Verteilung von Patienten ohne TVT auf mehrere Merkmale und der Verteilung von Patienten mit TVT auf die gleichen Merkmale lassen sich relevante Thromboserisikofaktoren herausarbeiten. Abb. 10 zeigt deutlich die relative Zunahme der Thrombosen in den höheren Altersgruppen.

Abb. 10 Inzidenz der TVT in Abhängigkeit vom Alter



In der Tabelle 12 ist die Thromboseinzidenz bei den 76 Kontrollpatienten mit den Risikofaktoren korreliert. In der linken Spalte findet sich der Prozentsatz positiver Radiofibrinogenteste bei Patienten mit, in der rechten Spalte ohne Risikofaktoren.

Tab. 12 Positiver Radiofibrinogentest (RFT) in Abhängigkeit von Risikofaktoren bei 76 Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe

Risikofaktor (RF)	pos. RFT bei Pat. <u>mit</u> RF	pos. RFT bei Pat. <u>ohne</u> RF	Signifikanz
Allgemeinnarkose	10/40(25%)	12/36(33,3%)	
Übergewicht	5/21(23,8%)	17/55(30,9%)	
"offene" OP	12/43(27,9%)	10/33(30,3%)	
Bakteriurie	7/23(30,4%)	15/53(28,3%)	
Weibl. Geschlecht	5/16(31,3%)	17/60(28,3%)	
Malignom	10/28(35,7%)	12/48(25,0%)	p < 0,2
OP-Dauer 2 Std	12/34(35,3%)	10/42(23,8%)	p < 0,2
Kardiovaskul. Erkrankungen	12/32(37,5%)	10/44(22,7%)	p < 0,2
Intraop. Blutverlust 500 ml	12/31(38,7%)	10/45(22,2%)	p < 0,2
Alter 60 Jahre	17/47(36,2%)	5/29(17,2%)	p < 0,01
Varicosis	18/46(39,1%)	4/30(13,3%)	p < 0,001
Thromboembolie-anamnese	4/6 (66,6%)	18/70(25,7%)	p < 0,002

Deutlich häufiger waren Thrombosen bei Kranken mit Malignomen, bei Patienten nach Operationen von mehr als 2 Stunden Dauer, nach intraoperativem Blutverlust von über 500 ml und bei

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei über 60-Jährigen sowie bei Kranken mit Varikosis und thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese. Das Thromboserisiko ist also bei Patienten unter den obengenannten Voraussetzungen erhöht. So steigt vor allem die Thrombosehäufigkeit bei zunehmender Operationsdauer. Gleiches gilt für den zunehmenden intraoperativen Blutverlust. Die Abhängigkeit der Thromboseinzidenz von Geschlecht, Übergewicht nach Broca, Bakteriurie, Narkoseart und Operationstyp war relativ gering.

4.5. Thromboseinzidenzen unter Einfluß der medikamentösen Prophylaxe

4.5.1. Thromboseinzidenz

Das wichtigste Ziel dieser Studie war, das Dextran 75 auf seine antithrombotische Wirksamkeit hin zu überprüfen. Aus der Übersicht über der Thromboseinzidenz in der Kontroll- und in der Prophylaxegruppe in Tab. 13 läßt sich das dafür entscheidende Ergebnis ablesen. Die postoperativen Thrombosen konnten mit Dextran 75 statistisch nicht signifikant gesenkt werden. Die Thromboseinzidenz lag in der Prophylaxegruppe gleich hoch.

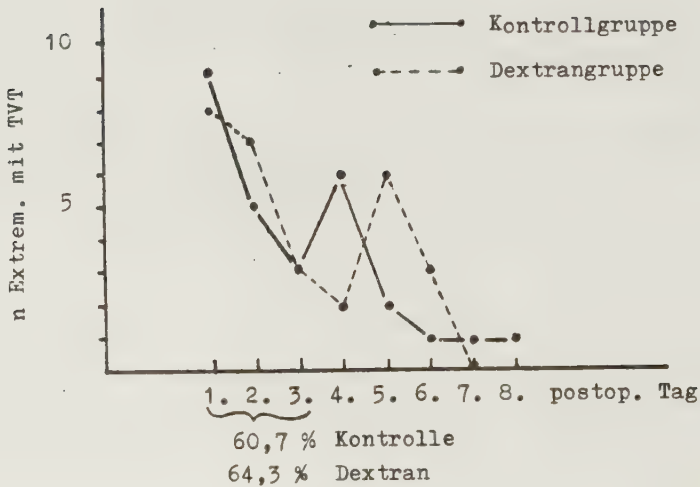
Tab. 13 Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) in Kontroll- und Prophylaxegruppe

	Kontrolle	Dextran 75 500 ml intraop. 500 ml 1.,3.,6.Tag
TVT/n	22/76	22/76
TVT (%)	28,9	28,9
Statistische Signifikanz: keine.		

4.5.1.1. Zeitpunkt des postoperativen Auftretens

Ebenso wie bei den Patienten ohne Pharmakoprophylaxe trat in der Dextrangruppe der Großteil der postoperativen TVT innerhalb der ersten 3 Tage auf (Abb. 11). In der Dextrangruppe ergab sich ein Trend zur etwas späteren Thrombosemanifestation mit einem zweiten Häufigkeitsgipfel am 5. postoperativen Tag.

Abb. 11 Zeitliche Manifestation der tiefen Venenthrombosen



4.5.1.2. Lokalisation der TVT

Bei dem Vergleich der Seitenlokalisation der TVT in Kontroll- und Prophylaxegruppe war in der Dextrangruppe eine größere Anzahl von doppelseitigen TVT als in der Kontrollgruppe festzustellen (Tab. 14).

Tab. 14 Vergleich der Seitenlokalisation der TVT

	Kontrollgruppe		Dextrangruppe	
	n	%	n	%
linkes Bein	9	40,9	6	27,3
rechtes Bein	7	31,8	5	22,7
beidseits	6	27,2	11	50,0
Pat. mit TVT	22	100	22	100
Extrem. mit TVT	28		33	

4.5.1.3. Ausdehnung der TVT

Die primäre Ausdehnung der TVT in Kontroll- und Dextrangruppe ist in Tab. 15 dargestellt. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Dextrangruppe waren etwa die Hälfte aller TVT in ihrer Ausdehnung auf einen Meßpunkt beschränkt. In der Dextrangruppe fiel aber ein größerer Anteil von TVT mit Ausdehnung über 2 Meßpunkte auf.

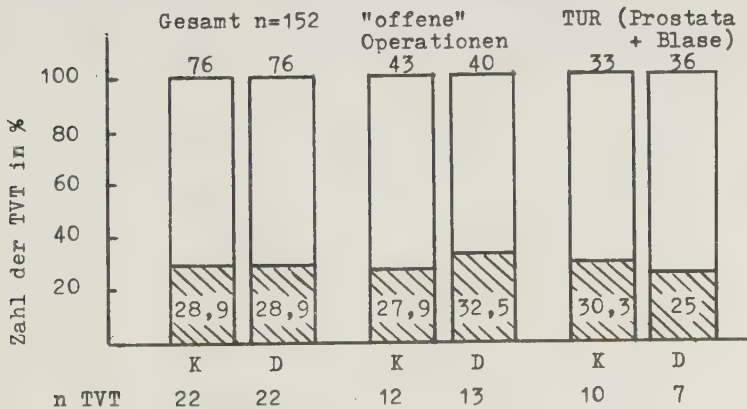
Tab. 15 Ausdehnung der TVT

Aktivitätsanstieg	Kontrollgruppe		Dextrangruppe	
	n	%	n	%
1 Meßpunkt	15	53,5	15	45,5
2 Meßpunkte	9	32,2	14	42,4
3 Meßpunkte	3	10,7	3	9,1
> 3 Meßpunkte	1	3,6	1	3,0

4.5.2. TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Art und Dauer des operativen Eingriffs

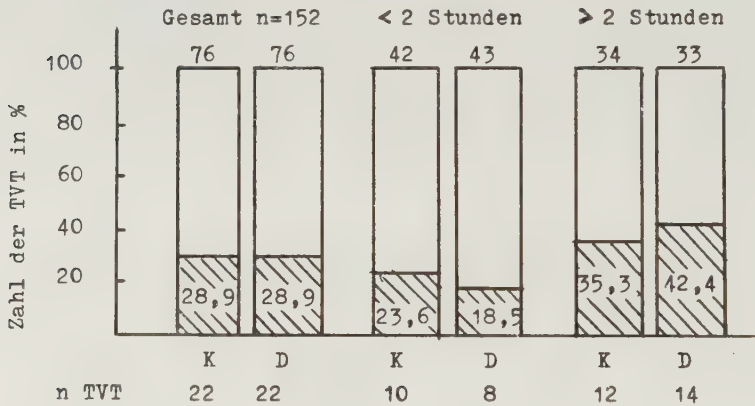
Die Operationen wurden in "offene" Eingriffe, worunter alle sogenannten "Schnitt"operationen zu verstehen sind, und in transurethrale Eingriffe an Prostata und Harnblase (TUR) unterteilt. Die Thromboseraten in Abhängigkeit des Operationstypus wiesen in der Kontrollgruppe nur geringe Unterschiede auf. In der Dextrangruppe lag bei den "offenen" Operationen sogar eine leicht höhere TVT-Inzidenz vor als in der Kontrollgruppe. Die Einzelbetrachtung der Operationsarten brachte aber im Hinblick auf die Effektivität der Thromboseprophylaxe keine neuen Gesichtspunkte (Abb. 12).

Abb. 12 TVT-Inzidenz in Abhängigkeit vom Operationstyp in Kontroll- (K) und Dextrangruppe (D)



Die Aufschlüsselung der TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von der Operationsdauer erbrachte ganz ähnliche Ergebnisse wie die Analyse der Operationsarten. Erwähnenswert ist hier nochmals, daß sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Dextrangruppe eine signifikant höhere Thromboserate bei Operationen über 2 Stunden Dauer gegeben war (Abb. 13).

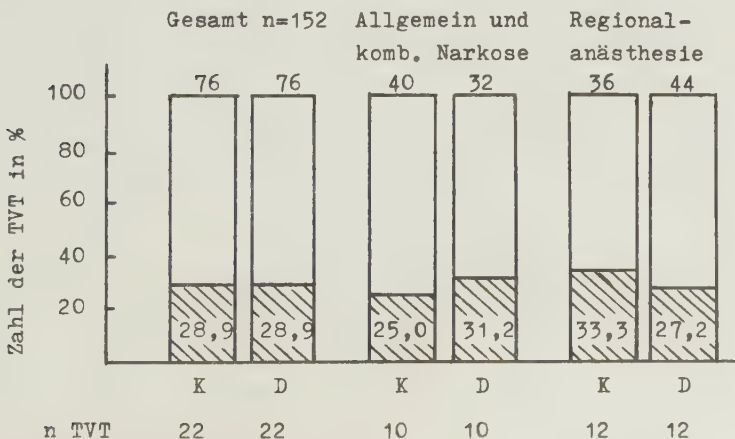
Abb. 13 TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von der Op.-Dauer in Kontroll- (K) und Dextrangruppe (D)



4.5.3. TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Narkoseverfahren

Bei den Narkoseverfahren wurde unterschieden zwischen "Allgemein- und kombinierte Narkosen" und "Regionalanästhesie". Unter "Allgemein- und kombinierte Narkosen" waren zusammengefaßt reine Intubationsnarkosen und in dieser Studie vereinzelt durchgeführte mit Intubationsnarkose kombinierte Regionalanästhesien. "Regionalanästhesie" subsumierte Peridural- und Spinalanästhesien ohne Intubation. In der Abb. 14 fällt die etwas höhere Thromboseinzidenz bei der Regionalanästhesie im Vergleich zu der Allgemeinnarkose auf. Des weiteren war eine geringfügige Thromboseverminderung in der Dextrangruppe bei der Regionalanästhesie festzustellen. Wie zuvor bei der Aufschlüsselung des Operationstypus und der Operationsdauer war auch bei den Narkoseverfahren kein signifikanter antithrombotischer Effekt des Dextrans zu vermerken.

Abb. 14 TVT-Inzidenz in Abhängigkeit von Narkoseart in Kontroll- (K) und Dextrangruppe (D)



4.6. Synopsis

Die Thromboseprophylaxe mit Dextran 75 (500 ml intraoperativ, je 500 ml am 1., 3. und 6. Tag postoperativ) zeigte:

- a) keinen Effekt bei "offenen" und transurethralen Operationen
- b) einen Trend zu vermehrtem perioperativen Blutverlust.

4.7. Inzidenz von Lungenembolien

Da vor allem Dextran auch als antiembolisch wirksames Medikament diskutiert wird, war es auch von Interesse, auf Lungenembolien zu achten. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte die Diagnose nur klinisch und röntgenologisch gestellt werden. Die wenigen Fällen ergaben keinen Anhalt für eine prophylaktische Wirkung des Dextrans, woraus selbstverständlich keine Schlußfolgerungen gezogen werden können. In beiden Gruppen wurden je 3 Lungenembolien (klinische Definition) verzeichnet. Ein Patient der Kontrollgruppe verstarb in der 4. postoperativen Woche. Bei ihm wurde eine Lungenembolie autopsisch gesichert. Einer von den 3 Patienten mit Lungenembolie aus der Dextrangruppe verstarb in der 3. postoperativen Woche (klinische Diagnose).

4.8. Nachuntersuchung

Sechs Monate nach Abschluß der Untersuchung mit dem RFT wurde an alle in der Studie untersuchten Patienten ein Fragebogen (Abb. 15) verschickt. Darin wurde in leicht verständlicher Form nach thromboembolischen Komplikationen (TEK) gefragt. Das Ziel war festzustellen, ob die meist "klinisch stummen" TVT (positiver Radiofibrinogentest) später Beschwerden verursachen. Zusätzlich sollte der Verlauf der TVT nach RFT phlebographisch kontrolliert werden. Patienten ohne TVT, aber mit klinischen thromboembolischen Komplikationen sollten sich ebenfalls der Phlebographie zum Nachweis einer TVT unterziehen.

Nach Beantwortung der Fragebögen wurden alle Patienten, die Beschwerden mitgeteilt hatten, und alle Patienten mit nachgewiesener TVT, auch wenn sie beschwerdefrei waren, zu einer Nachuntersuchung einbestellt. Die Patienten wurden anamnestisch und klinisch auf TVT-Folgezustände hin untersucht. Allen, auch beschwerdefreie Patienten mit TVT und allen Patienten mit klinischen Hinweisen auf TEK wurde eine Phlebographie vorgeschlagen. Nur sehr wenige Patienten waren aber mit einer Phlebographie einverstanden. Es liegen so kaum phlebographische Befunde vor, sodaß aus dem Ergebnis der Nachuntersuchung keine weitergehende Schlüsse gezogen werden können (Abb. 16). Eine Phlebographie wurde durchgeführt bei 2 Patienten der Kontrollgruppe, wobei einer postoperativ einen positiven RFT gehabt hatte, und bei 4 Patienten der Dextrangruppe, wobei bei allen 4 eine TVT mit dem RFT nachgewiesen worden war. Die Phlebographie der beiden Patienten aus der

Abb. 15

T H R O M B O E M B O L I E S T U D I E
(postoperativer Verlauf)

1. Haben Sie nach Entlassung aus unserer Klinik irgendwelche Beschwerden an den Beinen gehabt (z.B. Wadenschmerzen, Schwellungszustände, Neuauftreten einer Krampfader)?
.....
.....
2. Ist nach Entlassung aus unserer Klinik eine Venenentzündung oder Venenthrombose an den Beinen aufgetreten?
.....
.....
3. Wurden Sie gegebenenfalls deshalb ambulant oder stationär behandelt?
 - a. ambulant: durch welchen Arzt?.....
.....
 - b. stationär: in welcher Klinik?.....
.....
4. Haben Sie nach Entlassung aus unserer stationären Behandlung irgendwelche anderen Erkrankungen durchgemacht (ausser der urologischen Erkrankung , insbesondere Lungenentzündung, Lungenembolie, schwere Herz-Kreislaufstörung)?
Wo wurden Sie gegebenenfalls deshalb ärztlich behandelt?
 - a. ambulant
.....
 - b. stationär.....
.....
5. Haben Sie aus irgendwelchen Gründen nach Entlassung aus unserer Klinik "blutverdünnende" Medikamente bekommen (z.B. Marcumar, Sintrom, Colfarit)?
.....
.....

Abb. 16 Ergebnisse der Nachuntersuchung

	Kontrolle	Dextran
Angeschrieben	76	76
Antwort erhalten	47	67
Verstorben	9 (2 mit TVT)	9 (2 mit TVT)
Beschwerden	12 (5 mit TVT)	13 (6 mit TVT)
Beschwerdefrei trotz TVT	15	13
Zur Nachuntersuchung einbestellt	23	26
Gekommen	16 (12 mit TVT)	14 (12 mit TVT)
Durchgeführte Phlebographie	2 (1 mit TVT)	4 (4 mit TVT)
Ergebnis der Phlebographie	negativ	3 positiv

Kontrollgruppe war zu dieser Zeit negativ, d.h., die im RFT gefundenen TVT konnten phlebographisch nicht mehr nachgewiesen werden. Von den Phlebographien der 4 Patienten aus der Dextrangruppe waren 3 positiv. Dabei ließ sich bei allen drei Patienten eine Beziehung zwischen dem positiven Radiofibrinogentest und dem phlebographischen Befund herstellen.

Zusammenfassung der Nachuntersuchung

Zur Nachuntersuchung wurden 23 Patienten der Kontroll- und 26 Patienten der Dextrangruppe einbestellt. Von den Patienten mit durch RFT nachgewiesenen TVT kamen je 12 von 22 (54 %) der beiden Gruppen. Von den Patienten mit negativem RFT, aber charakteristischen Beschwerden, kamen 4 von 7 (57 %) der Kontrollgruppe und 2 von 6 (33 %) der Dextrangruppe. Bei insgesamt nur 6 Patienten konnte eine Phlebographie durchgeführt werden, 5 Patienten davon mit positivem RFT, wobei bei 3 Patienten eine Beziehung zwischen Phlebographie und positivem RFT hergestellt werden konnte.

Von den Patienten mit positiven RFT gaben in der Kontrollgruppe 5 von 20 (25 %) und in der Dextrangruppe 7 von 21 (33 %) Beschwerden an. Je 2 Patienten pro Studiengruppe waren in der Zwischenzeit verstorben. Die Todesursachen konnten nicht ermittelt werden. Nur ein Patient ohne TVT-Nachweis aus der Kontrollgruppe wurde obduziert, wobei kleinere Lungenembolien gefunden wurden.

5. DISKUSSION

5.1. Gegenwärtiger Stand der Thromboembolieprophylaxe

Wie eingangs bereits erwähnt, tritt bei etwa jedem dritten Patienten der allgemeinen Chirurgie postoperativ eine TVT auf. Diese TVT kann Ursache einer tödlichen LE sein oder bei rezidivierender Mikroembolisierung zur pulmonalen Hypertonie führen (151). Weitere Spätfolgen der TVT sind u. a. die chronisch venöse Insuffizienz und das postthrombotische Syndrom (156). Da es bis heute nicht mit Sicherheit möglich ist, eine thromboembolische Komplikation (TEK) vorauszusagen, ist die Reduzierung dieser TEK nur durch eine generelle Thromboembolieprophylaxe möglich.

Die gegenwärtigen Möglichkeiten der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen wurden von GRUBER et al kritisch analysiert (47, 52). Sie berücksichtigen nur kontrollierte, prospektive und randomisierte Studien, in denen mit objektiven Methoden (Phlebographie, RFT, Autopsie) das Auftreten von TVT oder LE bei operierten Patienten untersucht wurde. Für die operativen Bereiche der allgemeinen Chirurgie (6, 48), der Orthopädie, Gynäkologie und Urologie (178) wurden getrennte Analysen erstellt, da diese Fachbereiche hinsichtlich der Thromboembolieprophylaxe unterschiedliche Probleme beinhalten. Auf die Ergebnisse mit den drei wichtigsten Medikamenten Kumarin, Heparin und Dextran wird im folgenden zusammenfassend eingegangen.

5.1.1. Orale Antikoagulation

Die Wirksamkeit oraler Antikoagulantien zur Verminderung postoperativer TEK ist nur in der Hüftchirurgie gesichert (51). Nur in einer von insgesamt 16 analysierten Studien (51, 168, 169) wurde über Patienten der allgemeinen Chirurgie berichtet (174). Darin zeigte sich, daß kleine subkutane Heparindosen (2 x 5000 IE/d) signifikant besser wirken als Acencoumarol (Sintrom-Geigy). Die Nachteile der Cumarinapplikation wie die vielen Kontraindikationen, Blutungskomplikationen, Interaktion mit anderen Medikamenten und die notwendige Laborkontrolle, lassen diese Methode für eine generelle thromboembolische Prophylaxe ungeeignet erscheinen (47, 117).

5.1.2. Heparin

Im Gegensatz zu den oralen Antikoagulantien beeinflusst Heparin direkt das Gerinnungssystem über eine beschleunigte Neutralisation von aktiviertem Faktor X und Thrombin durch Antithrombin III (184).

Die besten Ergebnisse (Übersicht bei REM et al (140), sowie MATT und GRUBER (107)) wurden mit 5000 IE Heparin subkutan 1-2 Stunden vor der Operation, danach 2-3 x 5000 IE Heparin pro Tag s.c. über 5-10 Tage erzielt. In der Allgemeinchirurgie konnte nach MATT und GRUBER (107) die TVT-Inzidenz von 28 % in den Kontrollgruppen auf 8,6 % in der HeparinGruppe reduziert

werden. Gleichfalls wird die Anzahl der tödlichen LE in der allgemeinen Chirurgie durch die Prophylaxe mit kleinen Heparindosen signifikant verringert (107).

In der orthopädischen Chirurgie sind die Ergebnisse widersprüchlich. Während HAMPSON (54) keinen antithrombotischen Effekt der Heparinprophylaxe feststellte, wurde von anderen Autoren über eine Reduzierung der TVT-Rate berichtet (Sammelstatistik nach 107). Die Wirksamkeit kleiner subkutaner Heparindosen kann in der Gynäkologie und in der Urologie noch nicht abschließend beurteilt werden, da die untersuchten Patientenkollektive noch relativ klein sind (47).

Über interessante neue Ergebnisse mit der Applikation einer Kombination aus Heparin und Dihydroergotamin (DHE) in der Dosierung von 5000 IE Heparin + 0,5 mg DHE, 2 x täglich subkutan wird zunehmend berichtet (24, 25, 91, 94, 150, 185).

5.1.3. Dextran 70, 60 und 40

In der Übersicht bei STEINMANN et al (163) sind 28 Studien veröffentlicht, in welchen TVT oder LE mit objektiven Methoden nachgewiesen werden. Die Beurteilung dieser Studien bereitet Schwierigkeiten wegen der sehr unterschiedlichen Dosierungsschemata, die von 1 x 500 ml Dextran 70 (74, 76), intraoperativ infundiert, bis zu 500 ml Dextran täglich über 12 Tage (36) reichen.

Die in der Studie von STEPHENSON et al (164) erst postoperativ eingeleitete Prophylaxe mit Dextran 70 zeigte keinen Effekt, was auf Grund der Wirkmechanismen von Dextran verständlich ist (163).

In der Allgemeinchirurgie (4 Studien) ist die Wirkung der Dextran 70-Prophylaxe auf die Reduktion von TVT nicht eindeutig. Die Studie von BECKER und SCHAMPI (15) berücksichtigt nur bestimmte allgemeinchirurgische Patienten und RUCKLEY (148) wiederum schließt auch thoraxchirurgische und gynäkologische Patienten ein. Weder bei der Dosierung von BECKER und SCHAMPI mit 500 ml Dextran 70 intraoperativ und 500 ml am 1. postoperativen Tag noch bei der Dosierung von RUCKLEY mit zusätzlich 500 ml am 2. postoperativen Tag war eine gesicherte Wirkung von Dextran 70 festzustellen.

Bei CARTER und EBAN (29) reduzierte Dextran 70 (500 ml intraoperativ, dann je 500 ml in den ersten 3 postoperativen Tagen und 500 ml an jedem 2. folgenden Tag) die Inzidenz der TVT.

Bei Patienten mit elektiver Hüftchirurgie konnte ebenfalls hinsichtlich der Reduktion von thromboembolischen Kompli-

kationen kein statistisch signifikanter Effekt von Dextran 70, von oralen Antikoagulantien und kleinen subkutanen Heparindosen nachgewiesen werden (45, 51, 107). Bei Operationen an der Hüfte (11 Studien) war jedoch die Reduktion der TVT um so deutlicher, je später nach der Operation die Phlebographie durchgeführt wurde. In 3 Studien, in denen die TVT mit RFT in der ersten postoperativen Woche diagnostiziert wurden, ließ sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu Dextran 70 darstellen. Eine mögliche Erklärung der beiden Ergebnisse ist, daß sich trotz der Dextraninfusion ein Thrombus bildete, dieser "Dextranthrombus" aber leichter der körpereigenen Fibrinolyse zugänglich ist (2, 18, 171).

In gynäkologischen und urologischen Studien ist die Gesamtzahl der Patienten noch zu gering, um den antithrombotischen Effekt von Dextran abschließend beurteilen zu können (45, 163), was uns veranlaßte, diese Studie durchzuführen.

Eine gewisse Bedeutung scheint das Dextran als Antiembolikum zu behalten. In insgesamt 7 Studien an Patienten der allgemeinen Chirurgie (Sammelstatistik nach GRUBER (107)) konnte die Anzahl tödlicher LE mit Dextran um mehr als das 5fache gesenkt werden.

Dextran 40 hat ähnliche antithrombotische Eigenschaften wie Dextran 70 (163, 168), jedoch liegen weniger Untersuchungen vor. Die Wirksamkeit von Dextran 40 wurde von 4 Autoren in der Allgemeinchirurgie belegt (50, 71, 72, 73). GRUBER et al (50) sowie HUBENS und PEETERS (71) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Prophylaxe mit Dextran 40 oder Heparin.

Dagegen sahen HUTTUNEN et al (73) im Gegensatz zu früheren phlebographischen Ergebnissen (74) bei Untersuchungen mit dem RFT für Dextran 40 und 70 keinen Unterschied zu Patienten ohne Prophylaxe (Dosierung in beiden Studien: 1 x 500 ml Dextran 40/70 direkt vor oder während der Operation).

Obwohl der exakte Nachweis fehlt, dürfte Dextran 60 die gleichen antithrombotischen Eigenschaften haben wie Dextran 70 (18, 47, 175). SCHOTTKY und NIEMANN (155) konnten mit dem RFT keine Veränderung der postoperativen Thrombosefrequenz durch Dextran 40 und 60 bei Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz verglichen mit Patienten ohne Prophylaxe nachweisen.

Die Dosierungsweise von Dextran zur antiembolischen Prophylaxe ist sehr unterschiedlich. Unbestritten bleibt jedoch die Tatsache, daß die Prophylaxe mit Dextran intraoperativ begonnen werden muß (18, 47, 175). Nach BERGENTZ (18) sollen 1000 ml Dextran intraoperativ effektiver sein als nur 500 ml Dextran.

Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren in den verschiedenen Fachgebieten sind jedoch widersprüchlich. Interessant ist, daß die Thromboserate mit Dextran in den Studien am besten gesenkt werden konnte, in welchen die Diagnose der TVT mittels Phlebographie gestellt wurde (18, 74, 76, 163). GRUBER et al (52) weisen darauf hin, daß unter dem Einfluß von Dextran entstandene Thromben besser lysierbar sind und damit zwar noch mit dem RFT aber nicht mehr mit der Phlebographie nachgewiesen werden können.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Vergleichende Beurteilung der Inzidenz von TVT nach urologischen Operationen

Die TVT-Inzidenz von 28,9 % in der Kontrollgruppe entspricht weitgehend den Ergebnissen anderer Studien mit gemischtem urologischen Krankengut (29b, 95, 147).

Bei getrennter Betrachtung der "offenen" und transurethralen Eingriffen ergibt sich folgendes Bild. Nach "offenen" urologischen Operationen beschreiben andere Autoren (15, 61, 95, 154, 157, 160) eine durchschnittliche TVT-Inzidenz von 43,0 %. Diese Inzidenz entspricht auch Werten, wie sie GRUBER et al (50), KAKKAR (84) und SCHAUB et al (154) bei Patienten der allgemeinen Chirurgie ohne Prophylaxe angegeben haben. Die TVT-Inzidenz für "offene" Eingriffe in unserer Arbeit liegt bei 27,9%, also niedriger als in den verglichenen Studien.

Mit 30,3 % ist die Thromboseinzidenz für TUR in unserem Krankengut deutlich höher als die TVT-Rate von 12,8 % bei TUR ohne Prophylaxe in anderen Studien (61, 111, 126, 160, 178). Die relativ hohe TVT-Rate nach TUR kann am ehesten mit der hochgradig negativen Selektion unseres Krankengutes erklärt werden (109b). Nur SINCLAIR (160) fand mit 33 % eine ähnlich hohe TVT-Inzidenz nach TUR.

Der Unterschied der Thromboseinzidenz nach "offenen" Eingriffen (27,9 %) und nach TUR (30,3 %) ist in unserer Studie relativ gering.

Die Prostataadenomektomien waren in unserem Krankengut selten.

Die Thromboseinzidenz bei diesen Operierten entspricht mit 50 % dem statistischen Durchschnittswert anderer Studien (15, 61, 111, 125, 126, 160). Das hohe TVT-Risiko bei den Adenomektomien macht eine Thromboseprophylaxe notwendig. Im Vergleich weist die TUR-Prostata gegenüber der transvesikalen oder retropubischen Adenomektomie etwa ein 2 bis 3-fach geringeres TVT-Risiko auf. Als Ursachen dafür sind bei der TUR die steile Steinschnittlage, die intraoperativ einen guten venösen Rückfluß aus den unteren Extremitäten ermöglicht und der fehlende Wundschmerz mit der Chance einer echten postoperativen Frühmobilisation zu nennen.

Das zeitliche Auftreten, die Lokalisation und die klinische Manifestation der postoperativen TVT entsprechen den Ergebnissen einer Übersichtsarbeit mit allgemeinchirurgischem Krankengut (154). In unserer Arbeit traten etwa zwei Drittel der TVT bis zum 3. postoperativen Tag auf; über 90 % der postoperativen TVT waren in der Wadenmitte lokalisiert, wobei mehr als 50 % auf einen Meßpunkt beschränkt blieben. Zu betonen ist, daß weniger als 20 % der mit RFT nachgewiesenen TVT klinisch manifest wurden.

In unserer Untersuchung waren die Risikofaktoren, Alter über 60 Jahre, Varikosis und Thromboembolieanamnese signifikant mit der postoperativen Thromboseinzidenz korreliert. Ebenfalls eine Korrelation bestand mit einer OP-Dauer von mehr als 2 Stunden, dem Vorliegen eines Malignoms, kardiovaskulären Erkrankungen und einem intraoperativen Blutverlust von mehr als 500 ml. In der Studie von KÖPPENHAGEN et al (91) mit allgemeinchirurgischen Patienten stand eine OP-Dauer von mehr als 2 Stunden an erster Stelle.

5.2.2. Vergleich und Effizienz der Thromboseembolieprophylaxe in der Urologie

In der eigenen Studie wurde eine TVT-Inzidenz von 28,9 % in der Kontrollgruppe und ebenfalls 28,9 % in der Dextrangruppe festgestellt. Es ließ sich somit kein antithrombotischer Effekt von Dextran nachweisen. Auch nach gesonderter Betrachtung von "offenen" und transurethralen Eingriffen war keine antithrombotische Wirkung zu erkennen. In der Tabelle 16 sind die wenigen anderen prospektiven, kontrollierten und randomisierten Arbeiten mit Thromboseprophylaxe in Form von Dextran nach urologischen Operationen zusammengefaßt. Ein statistisch signifikanter antithrombotischer Effekt konnte ebenfalls bei keiner dieser Studien nachgewiesen werden. Zwei der Arbeiten waren auf Patienten mit Prostataadenomektomien beschränkt. Die Arbeit von VON HOSPENTHAL et al (178), die wiederum nur Patienten mit TUR-Prostata berücksichtigte, fällt durch die niedrige TVT-Inzidenz in beiden Gruppen auf.

In den meisten Studien mit 2 oder 3 x 5000 I.E. Heparin, wobei nur wenige Autoren über ein rein urologisches Krankengut berichten (15b, 29b, 61, 95, 157), war eine gewisse Minderung der TVT-Rate festzustellen. Die Dissertation von ROMER (146) erbrachte hingegen keine Reduktion der TVT unter Heparinprophylaxe. KUTNOWSKI (95), SEBESERI (157), VANDENDRIS (172b) und HEDLUND (61b) konnten eine statistisch signifikante TVT-Reduktion nachweisen. Im Krankengut von SEBESERI fehlen die besonders TVT- und blutungsgefährdeten

Adenomektomien und Nephrotomien. In KUTNOWSKI's Arbeit (95) sind mehrheitlich Adenomektomien untersucht. Bei HEDLUND (61b) und VANDENDRIS (172b) bestehen die Kollektive nur aus Patienten mit Adenomektomien. Ihnen gelang aber erstmals einen signifikant thromboseprophylaktischen Effekt bei den Adenomektomien zu zeigen. In der eigenen Studie sind die Adenomektomien zu selten, um daraus eine Schlußfolgerung zu ziehen. BECKER (15) und HEDLUND (61) konnten jedoch keine signifikante Senkung der TVT-Rate mit Dextran berichten.

Nach MARX (109) war die Thromboseprophylaxe nach urologischen Operationen bisher nur dort erfolgreich, wo die Verhältnisse ähnlich sind wie bei allgemein chirurgischen Eingriffen, nämlich bei den sogenannten "offenen" Operationen.

In der Dextrangruppe wurden abweichend von der Kontrollgruppe eine spätere Manifestation, ein häufigeres doppelseitiges Auftreten der TVT und ein zweiter TVT-Gipfel am 5. postoperativen Tag festgestellt. Das Phänomen des 2. TVT-Anstieges könnte ein Indiz für die Ineffizienz der Prophylaxe unserer Studie sein.

Bei der eigenen Studie wurde zusätzlich in Zusammenhang mit der Dextranprophylaxe ein Trend zu einem größeren perioperativen Blutverlust festgestellt.

Es spricht mehr dagegen als dafür, Dextran weiter zur Thromboembolieprophylaxe bei urologischen Patienten zu applizieren. Dabei darf die antiembolische Wirkung von Dextran nicht außer acht gelassen werden, die durch die dextranbedingte bessere

Thrombuslysierbarkeit erklärt wird und nach STEINMANN et al (163) stärker ausgeprägt ist als die thromboseprophylaktische. Ergebnisse zur Lungenembolieprophylaxe mit rein urologischem Krankengut liegen jedoch nicht vor. Vielleicht würde eine andere Dosierung eine bessere antithrombotische Wirksamkeit bringen. Die erste Studie mit kleinen täglichen Dextran-dosen (siehe Tab. 16) erbrachte aber keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Als Möglichkeit zur effektiven perioperativen Thromboseprophylaxe bietet sich zur Zeit die Gabe von Heparin-Dihydroergotamin an. In der Urologie konnte KLEINHANS (89b) in seiner Dissertation damit einen Trend zur TVT-Reduzierung nachweisen.

Eine sehr interessante Perspektive wird in der Arbeit von KAKKAR et al (84b) mit niedermolekularem Heparin zur postoperativen Thromboseprophylaxe mit chirurgischem Krankengut aufgezeigt. Bei ausreichender antithrombotischer Wirkung stellten sie nur einen relativ geringen hämostasenegativen Effekt fest, im Sinne einer Verminderung von Blutungskomplikationen. Aus der Urologie liegen Studien mit niedermolekularem Heparin jedoch noch nicht vor.

Operationen mit Dextran

(diagnost. Methode: Phlebographie oder Radiofibrinogentest)

Autoren	Dextrandosis	n Patienten		% TVT		Signifikanz
		Kontrollen	Dextran	Kontrollen	Dextran	
BECKER et al. 1973	Dextran 70	12 (AE)	18 (AE)	50	44	keine
HEDLUND 1975	Dextran 70 500-1000 ml intraop. 200ml 1., 3., 5. Tag	40 (AE)	37 (AE)	45	27	keine
v. HOSPENTHAL et al. 1977	Dextran 70 500ml intraop. 500ml 1. Tag	47 (TURP)	39 (TURP)	4,3	7,7	keine
HUTTER et al. 1976	Dextran 40 500ml intraop. 500ml postop. 500ml 1.+2. Tag	22	16	27,2	31,3	keine
eigene STUDIE	Dextran 75 500ml intraop. 500ml 1., 3., 6. Tag	76 (6 AE, 26 TURP)	76 (9 AE, 30 TURP)	28,9 (30,8 TURP)	28,9 (26,7 TURP)	keine
F.J. MARX 1978/79	Dextran 60 500ml intraop. 100ml 1-7. Tag	49 (4AE, 17 TURP)	63 (3 AE, 21 TURP)	32,7 (23,5 TURP)	28,6 (19,1 TURP)	keine
Total		246	249	28,5	26,5	keine

AE = Adenomektomie TURP = Transurethrale Prostataresektion

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einer kontrollierten, prospektiven und randomisierten Studie wurde die antithrombotische Wirkung von Dextran 75 bei Patienten mit elektiven urologischen Operationen geprüft. Der Nachweis der tiefen Venenthrombosen (TVT) erfolgte mit dem Radiofibrinogentest (RFT). Insgesamt konnten 152 auswertbare Patienten in der Studie untersucht werden. 76 Patienten einer Kontrollgruppe ausschließlich mit physikalischer Prophylaxe wurden 76 Patienten einer Dextrangruppe gegenübergestellt, die 500 ml Dextran 75 intraoperativ, und je 500 ml am 1., 3. und 6. postoperativen Tag zur Thromboseprophylaxe erhielten. Die TVT-Inzidenz betrug in der Kontrollgruppe 28,9 % und in der Dextrangruppe ebenfalls 28,9 %. Es konnte somit kein statistisch signifikanter antithrombotischer Effekt von Dextran 75 nachgewiesen werden. In der Prophylaxegruppe zeigte sich ein Trend zu Blutungskomplikationen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ÅBERG, M., ARFORS, K.-E., BERGENTZ, S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII and thrombus stability
in humans. Significance of varying infusion rates
Acta Chir Scand 143: 417, 1977
- (2) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.-E., HEDNER, U.:
The effect of dextran on the lysability of ex vivo
thrombi
Ann Surg 181: 342, 1975
- (3) ÅBERG, M., BERGENTZ, S.-E., HEDNER, U.:
Effect of dextran and induced thrombocytopenia on the
lysability of ex vivo thrombi in dogs
Acta Chir Scand 143: 91, 1977
- (4) ÅBERG, M., HEDNER, U., BERGENTZ, S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII (antihemophilic
factor) and platelet function
Ann Surg 189: 243, 1979
- (5) ÅBERG, M., HEDNER, U., BERGENTZ, S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII and platelet function
in von Willebrand's disease
Thromb Res 12: 629, 1978
- (6) ALTDORFER, R., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., GRUBER, U.F.:
Postoperative Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Aktuelle Chir 10: 293, 1975
- (7) AMRIS, A., AMRIS, C.J.:
Turnover and distribution of ¹³¹Iodine-labelled
human fibrinogen
Thrombos Diathes Haemorrh 11: 404, 1964
- (8) APPEL, W.:
Chemie und Biochemie klinischer Dextrane in: Macrodex 6 %,
Rheomacrodex 10 %
Hrsg.: Knoll AG, Ludwigshafen 1969, S. 7

- (9) APPLEBERG, M.:
The value of the postoperative temperature chart as an aid to the diagnosis of deep vein thrombosis
S Afr Med J 50: 2149, 1976
- (10) ARTURSON, G., WALLENIS, G.:
The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans
Scand J Clin Lab Invest 1: 81, 1964
- (11) ATKINS, P., HAWKINS, L.A.:
Detection of venous thrombosis in the legs
Lancet 2: 1217, 1965
- (12) ATKINS, P., HAWKINS, L.A.:
The diagnosis of deep vein thrombosis in the leg using ¹²⁵I-fibrinogen
Br J Surg 55: 825, 1968
- (13) BARNES, R.W., WU, K.K., HOAK, J.C.:
Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis
J Amer Med Ass 234: 605, 1975
- (14) BAUR, A., ÖSTLING, G.:
Dextran-induced anaphylactoid reactions in connection with surgery
Acta Anaesth Scand Suppl 37: 182, 1970
- (15) BECKER, J., SCHAMPI, B.:
The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs. A comparative study of the prophylactic effect of dextran 70
Acta Chir Scand 139: 357, 1973
- (15b) BECKER, J., BORGSTRÖM, S., SALTZMAN, G.F.:
Incidence of thrombosis associated with epsilon-aminocaproic acid administration and with combined epsilon-aminocaproic acid and subcutaneous heparin therapy
Acta Chir. Scand. 136: 167, 1970

- (16) BEER, H.P.:
Intraoperative Thromboseprophylaxe mit 500 ml
Dextran 60 Inaugural - Dissertation
Ludwig Maximilian Universität München, 1979
- (17) BENEKE, G., PAULINI, K.:
Häufigkeit von Venenthrombosen
in: Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venen-
Verschlüsse, Hrsg.: Rotter W., Kief H., Gross D.,
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1970, S. 76
- (18) BERGENTZ, S.-E.:
Dextranprophylaxis in venous thromboembolism
in: Venous problems in surgery, Eds.: Bergan J.J.,
Yao J.S.T., Year Book Publishers, Chicago (USA),
1977, p 128
- (19) BERQVIST, D., EFSING, H.O., HALLBÖÖK, T.:
Thermography - a noninvasive method for diagnosis of
deep venous thrombosis
Arch Surg 112: 600, 1977
- (20) BERLINER, A.D., LACKNER, H.:
Haemorrhagic diathesis after prolonged infusion of
low molecular weight dextran
Am J Med Sci 263: 397, 1972
- (21) BOCKSLAFF, H., BARCHFELS, M., STOLLE, E., TRENTZ, O.,
WUPPERMANN, T., ZECH, G.:
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radio-
fibrinogentest bei Patienten mit alloplastischem
Hüftgelenkersatz
Münch Med Wschr 116: 1397, 1974
- (22) BROWSE, N.L.:
Personal views on published facts. What should I do
about deep vein thrombosis and pulmonary embolism?
Ann R Coll Surg Engl 59: 138, 1977
- (23) BROWSE, N.L., CLEMENSON, G., GROFT, D.N.:
Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and
pulmonary embolism
Br Med J 1: 603, 1974

- (24) BUTTERMANN, G.:
Untersuchungen zur medikamentösen Prophylaxe postoperativer Thrombosen und Embolien
Habilschrift, Techn. Univ, München 1976
- (25) BUTTERMANN, G., THEISINGER, W., WEIDENBACH, A.,
HARTUNG, R., WELZEL, D., PABST, H.W.:
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolieprophylaxe
Med Klin 72: 1624, 1977
- (26) BYGDEMAN, S.:
Prevention and therapy of thromboembolic complications with dextran
Progr Surg 7: 114, 1969
- (27) BYSTRÖM, L.G., LARSSON, T., LUNDELL, L., ABOM, P.-E.:
The value of thermography and the determination of fibrin-fibrinogen degradation products in the diagnosis of deep venous thrombosis
Acta Med Scand 202: 319, 1977
- (28) CARETTA, R.F., DE NARDO, S.J., DE NARDO, G.L.,
JANSCHOLT, A.-L., ROSE, A.W.:
Early diagnosis of venous thrombosis using ^{125}I -fibrinogen
J Nucl Med 18: 5, 1977
- (29) CARTER, A.E., EBAN, R.:
The prevention of postoperative deep venous thrombosis with dextran 70
Brit J Surg 60: 681, 1973
- (29b) COE, N.P., COLLINS, R.E.C., KLEIN, L.A., BETTMANN, M.A.,
SKILLMAN, J.J., SHAPIRO, R.M., SALZMAN, E.W.:
Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots.
Surgery 83: 230, 1978
- (30) COON, W.W., COLLIER, F.A.:
Clinicopathologic correlation in thromboembolism
Surg Gynecol Obstet 109: 250, 1959

- (31) CRONBERG, S., ROBERTSON, B., NILSSON, I.M., NILHEN, J.E.:
Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness
Thrombo Diathes Haemorrh 16: 384, 1966
- (32) DAHLGRÜN, H.:
Anwendbarkeit des Radiojod-Fibrinogen-Tests in der
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen
Roentgen-Bl 29: 174, 1976
- (33) DENHAM, M.J., FARREN, H., JAMES, G.:
The value of ¹²⁵I-fibrinogen in the diagnosis of deep
venous thrombosis in hemiplegia
Age and Aging 2: 207, 1973
- (34) DHALL, T.Z., BRYCE, W.A.J., DHALL, D.P.:
Effects of dextran on the molecular structure and
tensile behavior of human fibrin
Thrombos Haemostas 35: 737, 1976
- (35) ELSNER-MACKEY, P.:
Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative
Thromboemboliefrequenz
Wien Med Wschr 119: 149, 1969
- (36) EVARTS, C.M., FEIL, E.I.:
Prevention of thromboembolic disease after elective
surgery of the hip
J Bone JT Surg 53: 1271, 1971
- (37) FOSSARD, D.P., KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T.P.,
STRACHNAN, C.J.L.:
The origin of deep vein thrombosis - a phlebographic study
Br J Surg 61: 332, 1974
- (39) FRIDRICH, R., SCHMITT, H.E.:
Zur Diagnose von Venenthrombosen mit nuklearmedizinischen
Verfahren
Med Welt 26: 1960, 1975
- (38) FRIDRICH, R.:
Der Radiofibrinogentest bei Venenthrombosen
Hippokrates 44: 459, 1973

- (40) FRISBIE, J.H., O'CONNEL, D.J., TOW, D.E., SASAHARA, A.E.,
BELKO, J.S.:
Autologous radioiodinated fibrinogen, simplified
J Nucl Med 16: 393, 1975
- (41) FURHOFF, A.K.:
Anaphylactoid reaction to dextran. A report of 133 cases
Acta Anaesth Scand 21: 161, 1977
- (42) GALLUS, A.S., HIRSCH, J., HULL, R., VAN ALKEN, W.G.:
Diagnosis of venous thromboembolism
Semin Thromb Haemost 2: 203, 1976
- (43) GRÖNWALL, A., INGELMAN, B.:
Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei
parenteraler Zufuhr
Acta Physiol Scand 7: 97, 1944
- (44) GRUBER, U.F.:
Blutersatz
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1968
- (45) GRUBER, U.F.:
Klinische Diagnostik thromboembolischer Komplikationen
Langenbecks Arch Chir 345: 331, 1977
- (46) GRUBER, U.F.:
Pharmacocinetique du dextran
Anasth Anal Réan 33: 505, 1976
- (47) GRUBER, U.F.:
Prevention of thromboembolic complications. The
problem and alternatives
in: Dextran - 30 years. Ed.: Lewis D.H.; Almquist &
Wiksell, Stockholm 1977, p 55
- (48) GRUBER, U.F.:
Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Ther Umschau 34: 356, 1977
- (49) GRUBER, U.F.:
Wirkungsmechanismus der Dextranprophylaxe
Ther Umschau 34: 338, 1977

- (50) GRUBER, U.F., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., TORHORST, J., REM, J.:
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40, low doses of heparin or xantinol-nicotinate
Lancet 1: 207, 1977
- (51) GRUBER, U.F., SCHNYDER, M., VON AARBURG, R.:
Thromboembolische Komplikationen in der Chirurgie des Bewegungsapparates
Orthopädie 6: 186, 1977
- (52) GRUBER, U.F., STURM, V., REM, J., SCHAUB, N., RITTMANN, W.W.:
The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications
Bibl Haematol 41: 98, 1975
- (53) HAEGER, K.:
Problems of acute deep vein thrombosis
1. The interpretation of signs and symptoms
Angiology 20: 219, 1969
- (54) HAMPSON, W.G.J., HARRIS, F.C., LUCAS, K.H., ROBERTS, P.H., MCCALL, I.W., JACKSON, P.C., POWELL, N.L., STADDON, G.E.:
Failure of low-dose heparin to prevent deep vein thrombosis after hip-replacement arthroplasty
Lancet 2: 795, 1974
- (55) HARRIS, W.H., SALZMAN, E.W., ATHANASOULIS, C., WALTMAN, A.C., BAUM, S., DeSANCTIS, R.W.:
Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement
J Bone Jt Surg 56: 1552, 1974
- (56) HAVIG, Ö.:
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors
Acta Chir Scand Suppl: 478, 1977

- (57) HAWKER, R.J., HAWKER, L.M., WILKINSON, G.A.L.,
HAMER, J.D.:
Fate of ^{125}I -labelled autologous fibrinogen
Lancet 2: 1099, 1975
- (58) HAWKER, R.J., HAWKER, L.M., WILKINSON, G.A.L.,
STRACHNAN, C.J.L.:
Proceedings: ^{125}I -labelled autologous fibrinogen
for deep vein thrombosis detection and metabolic
studies
Br J Surg 63: 156, 1976
- (59) HEDIN, H., RICHTER, W.:
Potential pathomechanisms of dextran-induced
anaphylactoid reactions in man
in: Dextran - 30 Years. Ed.: Lewis D.H.
Almqvist & Wiksell, Stockholm 1977, p 9
- (60) HEDIN, H., RICHTER, W., RING, J.:
Dextran-induced anaphylactoid reactions in man.
Role of dextran-reactive antibodies
Int Archs Allergy Appl Immun 52: 145, 1976
- (61) HEDLUND, P.O.:
Postoperative venous thrombosis in benign prostatic
disease
Scand J Urol Nephrol Suppl 27: 1975
- (61b) HEDLUND, P.O., BLOMBÄCK, M.:
The effects of low-dose heparin treatment on patients
undergoing transvesical prostatectomy
Urol. Res. 9: 147-152, 1981
- (62) HENDERSON, H.P., COOKE, E.D., BOWCOCK, S.A.,
HACKETT, M.E.J.:
After-exercise thermography for predicting post-
operative deep vein thrombosis
Br Med J 1: 1020, 1978

- (63) HINT, H.:
Pharmakologie von Dextran
Dextran-Symposium, Amsterdam, 28.10.1967
- (64) HINT, H.:
Vor- und Nachteile der Infusionstherapie mit
kolloidalen Lösungen: Theoretische und experimentelle
Grundlagen
Infusionstherapie 1: 32, 1973
- (65) HIRSCH, J., GALLUS, A.S.:
 ^{125}I -labelled fibrinogen scanning
J Amer Med Ass 233: 970, 1975
- (66) HIRSCH, J., GALLUS, A.S., CADE, J.F.:
Diagnosis of thrombosis - Evaluation of ^{125}I -fibrinogen-
scanning and blood tests
Thromb Diath Haemorrh 32: 11, 1974
- (67) HOBBS, J.T., DAVIES, J.W.:
Detection of venous thrombosis with ^{131}I -labelled
fibrinogen
Lancet 2: 134, 1960
- (68) HOHL, M., LUSCHER, K.F., GRUBER, U.F.:
Nebenwirkungen bei postoperativer Thromboembolie-
prophylaxe
Gynäkologie 11: 45, 1978
- (69) HOMANS, J.:
Varieties of thrombophlebitis in limbs
Am J Surg 44: 3, 1939
- (70) HONGLER, Th., SCHMITT, H.E., FRIDRICH, R., DUCKERT, F.,
GRUBER, U.F.:
Das Verhalten intraoperativ entstandener tiefer Venen-
thrombosen beurteilt anhand wiederholter Phlebographien
Klin Wschr 54: 521, 1976

- (71) HUBENS, A., PEETERS, R.:
The care for more active prevention of deep vein
thrombosis after major surgery
Acta Chir Belg 75: 402, 1976
- (72) HUTTER, O., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., GRUBER, U.F.:
Dextran 40 zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen
in der Chirurgie
Dtsch Med Wschr 101: 1834, 1976
- (73) HUTTUNEN, H.J., MATTILA, M.A.K., ALHAVA, E.M.,
KETTUNEN, K., KARIJALAINEN, P., POIKOLAINEN, P.,
HUTTUNEN, K.:
Perioperative infusion of dextran 70 and dextran 40
in the prevention of postoperative deep venous thrombosis
as confirmed by the ^{125}I -labelled fibrinogen uptake method
Ann Chir Gynaec Fenn 66: 79, 1977
- (74) HUTTUNEN, H.J., MATTILA, M.A.K., HAKALETHO, J.,
KETTUNEN, K., REHNBERG, V., BABINSKY, M.:
Single infusion of dextran 70 in the prophylaxis of
postoperative deep vein thrombosis
Ann Chir Gynaec Fenn 60: 119, 1976
- (75) INGELMAN, B.:
Enzymatischer Abbau des Dextrans
Acta Chem Scand 2: 803, 1948
- (76) JANSEN, H.:
Postoperative prevention of thromboembolism and its
prevention with 500 ml dextran given during the operation
Acta Chir Scand Suppl: 427, 1972
- (77) JAKES, P.F., RICHEY, W.A., ELY, C.A., JOHNSON, G.:
Doppler ultrasonic screening prior to venography for
deep vein thrombosis
Am J Roentgenol 129: 451, 1977
- (78) JEYASINGH, K., MAURER, B., ROSENGARTEN, D.S., VERMA, T.R.:
Decline in blood activity of ^{125}I -fibrinogen in
venous thrombosis
Lancet 2: 294, 1970

- (79) JORNS, U.:
Die Häufigkeit und die möglichen Einflußfaktoren der
massiven Lungenembolie
Inaugural-Dissertation, Univ. Frankfurt a. M. 1972
- (80) JUNG, W., FRIDRICH, R., DUCKERT, F., GRUBER, U.F.:
Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer Venen-
thrombosen
Schweiz Med Wschr 105: 391, 1975
- (81) KAKKAR, V.V.:
Deep vein thrombosis detection and prevention
Circulation 51: 8, 1975
- (82) KAYKAR, V.V., CORRIGAN, T., SPINDLER, J., FOSSARD, D.P.,
FLUTE, P.T., CRELLIN, R.Q., WESSLER, S., YIN, E.T.:
Efficiency of low doses of heparin in prevention of
deep vein thrombosis after major surgery (A double
blind, randomised trial).
Lancet 2: 401-406, 1972
- (83) KAKKAR, V.V.:
The ¹²⁵I-labelled fibrinogen test for the detection of
deep vein thrombosis
Nucl Med Suppl 13: 211, 1974
- (84) KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T., FOSSARD, D.P.:
Prevention of fatal postoperative thromboembolism by
low doses of heparin (a multicentral trial).
Lancet 1: 45, 1975
- (84b) KAKKAR, V.V., DJAZAERI, B., FOK, J., FLETCHER, M.,
SCULLY, M.F., WESTWICK, J.:
Low-molecular-weight heparin and prevention of post-
operative deep vein thrombosis
Brit. Med. J. 284: 375-379, 1982
- (85) KAKKAR, V.V., HOWE, C.T., NICOLAIDES, A.N., RENNEY, J.T.G.,
CLARKE, M.B.:
Deep vein thrombosis of the leg: Is there a high risk group?
Amer J Surg 120: 527, 1970

- (86) KAKKAR, V.V., NICOLAIDES, A.N., RENNEY, J.T.G.,
FRIEND, J.R.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen test adapted for routine
screening for deep vein thrombosis
Lancet 1: 540, 1970
- (87) KALAMCHI, A., MAHONEY, L.J.:
Use of thermography for the early diagnosis of deep
venous thrombosis
Lancet 1: 259, 1975
- (88) KERRIGAN, G.N.W., BUCHANAN, M.R., CADE, J.F.,
REGAOCZI, E., HIRSCH, J.:
Investigation of the mechanism of false positive
¹²⁵I-labelled fibrinogen scans
Br J Haematol 26: 469, 1974
- (89) KILIAN, J., SPILKER, D., BORST, R.:
Wirkung von 6%iger Hydroxyäthylstärke, 4,5%igem Dextran 60
und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf
bei Versuchspersonen
Anästhesist 24: 193, 1975
- (89b) KLEINHANS, G.:
Prophylaxe perioperativer Phlebothrombosen mit Heparin-
Dihydroergotamin bei urologischen Operationen
Diss. München, 1983
- (90) KOEKENBERG, L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against
postoperative thromboembolism
Bull Soc Int Chir 21: 501, 1962
- (91) KOPPENHAGEN, K., WIECHMANN, A., FREY, E., WENIG, G.,
LATKA, H., ZÜHLKE, H.V., TANK, E., HARDIECK, J.,
ERNST, E., HÄRING, R.:
Klinisch experimentelle Ergebnisse mit Heparin-
Dihydroergotamin
Dtsch Med Wschr 102: 1374, 1977

- (92) KRÄHENBÜHL, B.:
Diagnosis of deep venous thrombosis of lower limbs by non-invasive techniques
in: New Trends in Venous Diseases. Ed.: Kappert A., Hans Huber Publisher Bern, 1977, p 35
- (93) KRIESMANN, S., HUPERZ, G., GRÜNBERG, G., RÄDLER, M.:
Spätdiagnose der Becken- und Beinvenenthrombose
Med Klin 70: 1384, 1975
- (94) KUNZ, S., DRÄHNE, A., BRIEL, R.C.:
Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie - Erfahrungen mit Heparin-Dihydergot in der Gynäkologie
in: Postoperative Thromboembolie, Hrsg.: Pabst H.W., Maurer G., Schattauer Verlag, Stuttgart 1977, S. 133
- (95) KUTNOWSKI, M., VANDENDRIS, M., STEINBERGER, R., KRAYRMAN, M.:
Prevention of postoperative deep vein thrombosis by low-dose heparin in urological surgery
Urol Res 5: 123, 1977
- (96) LAMBIE, J.M., MAHAFFY, R.G., BARBER, D.C., KARMODY, A.M., SCOTT, M.M., MATHESON, N.A.:
Diagnostic accuracy in venous thrombosis
Brit Med J 1: 142, 1970
- (97) LARM, O., LINDBERG, B., SVENSSON, S.:
Studies on the length of side chains of dextran elaborated by Leuconostoc mesenteroides NRRL B 512
Carbohydr Res 20: 39, 1971
- (98) LAUBENTHAL, H., GERBER, H., RICHTER, W., KRAFT, D., PETER, K., GRUBER, U.F., MEßMER, K.:
Effektivität der Haptenhemmung zur Prophylaxe der Dextrananaphylaxie - Ergebnisse einer deutsch-schweizerischen multizentrischen Studie
Anaesthesist 31: 503, 1982
- (99) LAUBENTHAL, H., PETER, K., RICHTER, W., KRAFT, D., SELEBMANN, H.K., MEßMER, K.:
Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen auf Dextran: Pathomechanismus und Prophylaxe
Diagnostik und Intensivtherapie 8: 4, 1983

- (100) LENGGENHAGER, K.:
Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen
Fernthrombose
Helv Med Acta 6: 919, 1939
- (101) LE QUESNE, L.P.:
Relation between deep venous thrombosis and pulmonary
embolism in surgical patients
N Engl J Med 291: 1292, 1974
- (102) LEWIS, D.H., JANSEN, H., MATHESON, N.:
The effect of dextran 40 on venous flow changes in
the dog induced by abdominal operations
Br J Surg 60: 312, 1973
- (103) LORENZ, W., DOENICKE, A., MESMER, K., REIMANN, H.J.,
THERMANN, M., LAHN, W., BERR, J., SCHMAL, A., DORMANN, P.,
REGENFUS, P., HAMELMANN, H.:
Histamine release in human subjects by modified gelatin
(Haemacel) and dextran: an explanation for anaphylactoid
reactions observed under clinical conditions?
Br J Anaesth 48: 151, 1976
- (104) LOWENBERG, R.J.:
Early diagnosis of phlebothrombosis with aid of a new
clinical test (sphygmomanometer cuff pain)
J Amer Med Ass 155: 1566, 1954
- (105) LOWENTHAL, R.:
Toxicities of dextrans
Transfusion 16: 648, 1976
- (106) LÜDERS, K., KONOLD, P., OTTEN, G., KOSLOWSKI, L.:
Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte
prospektive Untersuchung zum Vergleich einer Thrombose-
prophylaxe mit Antikoagulantien und Dextran 60
Chirurg 44: 563, 1973
- (107) MATT, E.M., GRUBER, U.F.:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplika-
tionen mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen
Fortschr Med 95: 669, 1977

- (108) MARENO-CABRAL, R., KISTNER, R., NORDYKE, R.:
Importance of calf vein thrombophlebitis
Surgery 80: 735, 1976
- (109) MARX, F.J.:
Prophylaxe perioperativer Venenthrombosen mit Heparin bei
urologischen Operationen
in: Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Erkrankungen,
Hrsg.: Breddin, K. und Marx, R.
Schattauer Verlag, Stuttgart 1980, S. 121
- (109b) MARX, F.J.:
Thromboseprophylaxe in der Urologie
Zuckerschwerdt, München, 1982
- (110) MAYER, W.:
Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie
Schattauer Verlag, Stuttgart 1967
- (111) MAYO, M.E., HALIL, T., BROWSE, N.L.:
The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy
Brit J of Urology 43: 346, 1971
- (112) MC FARLANE, A.S.:
In vivo behavior of ^{131}I -fibrinogen
J Clin Invest 42: 346, 1963
- (113) MC IVOR, J., ANDERSON, D.R., BRITT, R.P., PATH, M.R.C.,
DOVEY, P.:
Comparison of ^{125}I -labelled fibrinogen uptake and
venography in the detection of recent deep vein thrombosis
in the leg
Br J Radiol 48: 1013, 1975
- (114) MEBMER, K.:
Hemodilution
Surg Clin North America 55: 659, 1975
- (115) MEBMER, K.:
Coumarins in the prevention of deep venous thrombosis
in: New Trends in Venous Diseases, Ed.: Kappert A.,
Hans Huber Publisher, Bern 1977, p 90

- (116) MEBMER, K., SCHMID-SCHÖNBEIN, H. (eds):
Intentional Hemodilution
Biblioth Haemat Vol 41: Basel, 1975
- (117) MEBMER, K., SUNDER-PLASSMANN, JESCH, F., GÖRNANDT, L.,
SINAGOWITZ, E., KESSLER, M.:
Oxygen supply of the tissues during limited normovolemic
hemodilution
Res Exp Med 159: 152, 1973
- (118) METCALF, M.J., ARFORS, K.E., MCKENZIE, F.N., SMITH, G.,
TANGEN, O.:
Effect of dextran on the lysis of artificial thrombi
Europ Surg Res 6 (Suppl) 1: 28, 1974
- (119) MORRIS, G.H., MITCHELL, J.R.A.:
Evaluation of ^{125}I -fibrinogen test for venous thrombosis
in patients with hip fractures: comparison between
isotope scanning and necropsy findings
Br Med J 1: 264, 1977
- (120) MOSES, W.R.:
The early diagnosis of phlebothrombosis
New England J Med 234: 288, 1946
- (121) MOSTBECK, A., LOFFERER, O., PARTSCH, H.:
Nuklearmedizinischer Nachweis von venösen Abflußstörungen
im Bereich der Beine und des Beckens
Acta Med Austriaca 3: 120, 1976
- (122) MÜLLER-BRAND, J., FRIDRICH, R., DUCKERT, F., GRUBER, U.F.,
SCHMITT, H.E.:
Tendenzen in der nuklearmedizinischen Thrombosen-
diagnostik
Schweiz Med Wschr 106: 78, 1976
- (123) MUZAFFAR, T.Z., STALKER, A.L., BRYCE, W.A.J., DHALL, D.P.:
Dextrans and fibrin morphology
Nature 238: 288, 1972

- (124) NEGUS, D., PINTO, D.J., LE QUESNE, L.P., BROWN, N.,
CHAPMAN, M.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein
thrombosis and its correlation with phlebography
Brit J Surg 55: 835, 1968
- (125) NICOLAIDES, A.N., DESAI, S., DOUGLAS, J.N., FOURIDES, G.,
DUPONT, P.A., LEWIS, J.D., DOPSWORTH, H., LUCK, R.J.,
JAMIESON, C.W.:
Small doses of subcutaneous sodium heparin in preven-
ting deep venous thrombosis after major surgery
Lancet 2: 890, 1972
- (126) NICOLAIDES, A.N., FIELD, E.S., KAKKAR, V.V., YATES-
BELL, A.J., TAYLOR, S., CLARKE, M.B.:
Prostatectomy and deep vein thrombosis
Brit J Surg Vol. 59, No. 6, 1972
- (127) NICOLAIDES, A.N., KAKKAR, V.V., FIELD, E.S., RENNEY, J.G.T.:
The origin of deep vein thrombosis: a venographic study
Br J Radiol 44: 653, 1971
- (128) NICOLAIDES, A.N., IRVING, D., PRETZELL, M., DUPONT, P.,
LEWIS, J., DESAI, S., DOUGLAS, J.N., KAKKAR, V.V.,
FIELD, E.S.:
The risk of deep vein thrombosis in surgical patients
Br J Surg 60: 312, 1973
- (129) NIEDERLE, P., PREROVSKY, I.:
Non-invasive diagnostic of deep vein thrombosis
Vasa 5: 346, 1976
- (130) NILSON, I.M., EIKEN, O.:
Further studies on the effect of dextran of various
molecular weight on the coagulation mechanism
Thrombos Diathes Haemorrh 11: 38, 1964

- (131) O'BRIEN, J.R.:
Heparin-thrombin clotting time of platelet poor plasma
in the diagnosis of deep venous thrombosis
Lancet 2: 4579, 1975
- (132) O'BRIEN, J.R., KAKKAR, V.V.:
Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen
Lancet 1: 903, 1972
- (133) O'DONNELL, J.A., LIPP, J., HOPSON, R.W.:
New methods of testing for deep venous thrombosis
Am Surg 44: 121, 1978
- (134) PAI, B.Y.:
Portable profile scanning apparatus for detection of
deep venous thrombosis in the leg
Lancet 1: 893, 1971
- (135) PALKO, P.D., NANSON, F.M., FEDORUK, S.O.:
The early detection of deep venous thrombosis using
 ^{131}I -tagged fibrinogen
Canad J Surg 7: 215, 1964
- (136) PAYR, E.:
Gedanken und Beobachtungen über die Thromboemboliefrage
Anregungen zu einer Sammelforschung
Zentr F Chir 57: 961, 1930
- (137) PRATT, G.H.:
An early sign of femoral thrombosis
J Amer Med Ass 140: 476, 1949
- (138) PRENTICE, C.R.M.:
Labelled fibrinogen in the study of deep venous thrombosis
Recent Adv Clin Nucl Med 1: 129, 1975
- (139) RAMIREZ, T.O., RAMIREZ, R.S.:
New early diagnostic signs of phlebitis of the lower
extremities
Am Heart J 50: 336, 1955

- (140) REM, J., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., GRUBER, U.F.:
Subkutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe
in der allgemeinen Chirurgie und Urologie
Schweiz Med Wschr 105: 827, 1975
- (141) RICHARDS, K.L., ARMSTRONG, J.D., TIKOFF, G., HERSHGOLD,
E.J., BOOTH, J.L., RAMPTON, J.B.:
Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis
Arch Intern Med 136: 1091, 1976
- (142) RICHTER, W.:
Immunologische Untersuchungen von Dextrannebenwirkungen
Klin Anaesth 9: 48, 1975
- (143) RING, J., MESMER, K.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler
Volumenersatzmittel
Pädiat Prax 17: 283, 1976
- (144) RING, J., MESMER, K.:
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to
colloid volume substitutes
Lancet 1: 466, 1977
- (145) RING, J., SEIFERT, J., MESMER, K., BRENDDEL, W.:
Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei der
Anwendung von Plasmaersatzmittel
Klin Anästhesiol Intensivther 2: 58, 1975
- (146) ROMER, H.:
Thromboembolieprophylaxe mit niedrig dosiertem Heparin
in der Urologie
Dissertation, München, 1984
- (147) ROSENBERG, L.L., EVANS, M., POLLOCK, A.V.:
Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low
dose subcutaneous heparin or perioperative calf muscle
stimulation: a controlled clinical trial
Brit Med J 1: 649, 1975

- (148) RUCKLEY, C.V.:
Heparin versus Dextran in the prevention of deep vein
thrombosis. A multi-unit controlled trial
Lancet 2: 118, 1974
- (149) RUCKLEY, C.V., JONES, D.R.B., McINTYRE, I.M.C.,
VAILESCU, C.:
The relationship between ^{125}I -fibrinogen detected
thrombosis and pulmonary embolism
Thrombos Haemostas 34: 565, 1976
- (150) SAGAR, S., STAMATAKIS, J.D., HIGGINS, A.F., NAIRN, D.,
MAFFEI, F.H., THOMAS, D.P., KAKKAR, V.V.:
Efficiency of low-dose heparin in prevention of extensive
deep vein thrombosis in patients undergoing total hip
replacement
Lancet 1: 1151, 1976
- (151) SALDEEN, T.:
The microembolism syndrome
Microvasc Res 11: 227, 1976
- (152) SALZMANN, E.W.:
Drugs affecting platelet function in venous thrombo-
embolism
Thrombos Diathes Haemorrh (Suppl) 60: 497, 1974
- (153) SCHARRER, I.:
Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien
Therapiewoche 13: 1609, 1975
- (154) SCHAUB, N., DUCKERT, F., FRIDRICH, R., GRUBER, U.F.:
Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombose bei
Patienten der Allgemeinen Chirurgie und Urologie
Langenbecks Arch. Chir. 340: 23, 1975
- (155) SCHOTTKY, H., NIEMANN, W.:
Einfluß zweier Dextranpräparate auf die postoperative
Thrombosefrequenz nach totalem Hüftgelenkersatz
Med Welt 26: 1282, 1975

- (156) SCHUH, W., HELLINGER, I.:
Das postthrombotische Syndrom nach orthopädischen
Operationen
Beitr Orthop Traumatol 22: 501, 1975
- (157) SEBESERI, O., KUMMER, H., ZINGG, E.:
Controlled prevention of postoperative thrombosis in
urological disease with depot-heparin
Eur Urol 1: 229, 1975
- (158) SEVITT, S., GALLAGHER, N.:
Venous thrombosis and pulmonary embolism
Brit J Surg 48: 475, 1961
- (159) SHARNOFF, J.G., KASS, H.H., MISTICA, B.A.:
A plan of heparinisation of the surgical patient to
prevent postoperative thromboembolism
Surg Gynec Obstet 115: 75, 1962
- (160) SINCLAIR, J., FORBES, C.D., PRENTICE, C.R.M., SCOTT, R.:
The incidence of deep vein thrombosis in prostatec-
tomised patients following the administration of the
fibrinolytic inhibitor, aminocaproic acid (EACA)
Urol Res 4: 129, 1976
- (161) SNYDER, W.S., FORD, M.R., WARNER, G.G., FISHER, H.L.:
Estimates of absorbed fractions for monoenergetic
photon sources uniformly distributed in various organs
of a heterogeneous phantom
J Nucl Med (Suppl) 3: 5, 1969
- (162) SOBOTTKA, M.R.:
Prevention of postoperative deep vein thrombosis by
low molecular weight dextran
in: General Surgery, Orthopaedics, Plastic Surgery:
Controversial Opinions. Eds.: Greep J.M., de Boer H.H.M.,
den Olter G.
Excerpta Medica, Amsterdam and Oxford, 1976, p 184

- (163) STEINMANN, E., DUCKERT, F., GRUBER, U.F.:
Wert von Dextran 70 zur Thromboseprophylaxe in der
allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und
Gynäkologie
Schweiz Med Wschr 105: 1637, 1975
- (164) STEPHENSON, C.B.S., WALLACE, J.C., VAUGHAM, J.V.:
Dextran 70 in the prevention of postoperative deep
vein thrombosis with observations on pulmonary
embolism: Report on a pilot study
N Z Med J 77: 302, 1973
- (165) STOREN, E.J., AUENSEN, C.A.:
The clinical and roentgenological course of deep
vein thrombosis
J Oslo City Hosp 21: 141, 1971
- (166) STRANDNESS, D.E.:
Thrombosis detection by ultrasound, plethysmography
and phlebography
Semin Nucl Med 12: 213, 1977
- (167) STRAUB, P.W.:
Der Radiofibrinogen Thrombosetest
Schweiz Med Wschr 105: 388, 1975
- (168) STURM, V., GRUBER, U.F.:
Die Verhütung der postoperativen thromboembolischen
Komplikationen
Hippokrates 48: 52, 1977
- (169) STURM, V., GRUBER, U.F.:
Wert der Kumarinderivate zur Thromboembolieprophylaxe
in der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie
Schweiz Med Wschr 104: 43, 1974
- (170) TAKEDA, Y.:
Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen
in healthy men with autologous ^{125}I -labelled fibrinogen
J Clin Invest 45: 103, 1966

- (171) TANGEN, O., WIK, K.O., ALMQVIST, I.A.M., ARFORS, K.E.,
HINT, H.C.:
Effects of dextran on the structure and plasmin-induced
lysis of human fibrin
Thromb Res 1: 487, 1972
- (172) THOMAS, M.L., O'DWYER, J.A.:
Site of origin of deep vein thrombosis in the calf
Acta Radiol 18: 418, 1977
- (172b) VANDENDRIS, M., KUTNIEWSKI, M., FUTERAL, B., GIANAKOPOULOS,
X., KRAYTMAN, M., GREGOIR, W.:
Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-
dose heparin in open prostatectomy
Urol. Res. 8: 219-221, 1980
- (173) VAN DER POMPE, G., COX, P.H.:
¹²⁵I-fibrinogen uptake in inflammatory foot disease
as a complication factor in detection of deep vein
thrombosis
Br J Radiol 49: 348, 1976
- (174) VAN VROONHOVEN, T.J.H.V., VAN ZIGL, J., MULLER, H.:
Low-dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants
in the prevention of postoperative deep venous thrombosis
Lancet 1: 375, 1974
- (175) VERSTRAETE, M.:
The prevention of postoperative deep vein thrombosis
and pulmonary embolism with low dose subcutaneous
heparin and dextran
Surg Gynec Obstet 143: 981, 1976
- (176) VINAZZER, V.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft
Schattauer Verlag, Stuttgart 1973
- (177) VINAZZER, V.:
Neue Methoden zur Früherkennung thromboembolischer
Erkrankungen
Folia Haematol 102: 130, 1975

- (178) VON HOSPENTHAL, J., FREY, C., RUTISHAUSER, G., GRUBER, U.F.:
Thromboseprophylaxe bei transurethraler Prostataresektion
Urologe 16: 88, 1977
- (179) WALKLEY, J.W., TILLMANN, J., BONNER, J.:
The persistance of dextran in food following its
infusion during surgery for prophylaxis against
thromboembolism
J Pharma Pharmac 28: 29, 1976
- (180) WAILLENBECK, I.A.M., TANGEN, O.:
On the lysis of fibrin formed in the presence of
dextran and other macromolecules
Thromb Res 6: 75, 1975
- (181) WARLOW, C.P., OGSTON, D.:
The ¹²⁵I-fibrinogen technique in the diagnosis of
venous thrombosis
Clin Haematol 2: 199, 1973
- (182) WEISS, H.J.:
The effect of clinical dextran on platelet aggregation,
adhesion and ADP release in man: in vitro und in vivo
studies
J Lab Clin Med 69: 37, 1967
- (183) WENZEL, E., KESSLER, H., NIENHAUS, K.H.:
Klinische Aspekte zur Epidemiologie und Äthiologie
der venösen Thrombose
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe.
Hrsg.: Pabst H.W., Maurer G., Schattauer Verlag,
Stuttgart, 1977 S. 5
- (184) WESSLER, S., YIN, E.:
On the antithrombotic action of heparin
Thrombos Diathes Haemorrh 33: 71, 1974

- (185) WESTERMANN, K., TRENTZ, O., PRETSCHNER, P., MELLMANN, J.,
REUTER, Th.:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei hüft-
chirurgischen Eingriffen
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe.
Hrsg.: Pabst H.W., Maurer G., Schattauer Verlag,
Stuttgart, 1977 S.145
- (186) WILHELM, K., BRADER, J.J., BEER, H.P., LAUTERJUNG, K.L.,
MEßMER, K.:
Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran 60
Münch Med Wschr 120: 223, 1978
- (187) WILLIAMS, H.T.:
Prevention of postoperative deep vein thrombosis with
perioperative subcutaneous heparin
The Lance, October 30: 950, 1971

Herrn Professor Dr. E. Schmiedt danke ich, daß er mir die Durchführung der Studie an seiner Klinik ermöglicht hat.

Herrn Professor Dr. F.J. Marx danke ich für jederzeitige Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Urologischen Klinik für die reibungslose Zusammenarbeit.

Besonders danken möchte ich den Stationsschwestern Sr. Bonina, Sr. Romula und Sr. Engelmunda für ihre liebenswerte Unterstützung und korrekte Einhaltung des Protokolls.

Herrn Professor Dr. Heinze danke ich für die Beratung in nuklearmedizinischen Fragen und die Bereitstellung des Radiofibrinogens.

Herrn Professor Dr. H.J. Pfeiffer danke ich für die Durchführung und Auswertung der Phlebographie.

Herrn Dr. Kleinschmitt danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Computerauswertung.

LEBENS LAUF

Am 20. Februar 1950 wurde ich in Steingaden geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Franz Lutz-Volksschule in Steingaden.

Im Herbst 1961 trat ich auf das Mathematisch-naturwissenschaftliche und neusprachliche Gymnasium in Hohenschwangau über, an welchem ich 1970 das Abitur ablegte.

1970 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für Mathematik.

Nach dem Studium von 3 Semestern Mathematik begann ich im Sommersemester 1972 mit dem Studium der Humanmedizin.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Herbst 1974 ab. Nach dem ersten und zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1977 und 1978, erfolgte meine praktische Ausbildung am Westkrankenhaus des Krankenhauszweckverbandes Augsburg, an der Chirurgischen Universitätsklinik München und an der Urologischen Universitätsklinik München.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung absolvierte ich im Wintersemester 1978/79.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 21. Juni 1979 erteilt.

In der Zeit vom 1. Juli 1979 bis 31. Juli 1981 war ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Schwabmünchen tätig. Ab 1.1.1980 beteiligte ich mich turnusmässig am Notarztdienst.

Vom 20. September 1982 bis zum 30. April 1985 arbeitete ich als Civilian Physician in der Ambulanz und Notaufnahme des General U.S.-Hospitals in Augsburg.

Am 28.12.1984 heiratete ich Mary Rose Kepferle, aus Cincinnati
Ohio, U.S.A. Unser Sohn Timothy Vincent Maximilian kam am
6.11.1984 zur Welt.

Seit Mai 1985 mache ich Praxisvertretungen.

Lu Ly

